

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Pediatría



**ANÁLISIS DE LA MADURACIÓN A LARGO PLAZO DE LAS
FUNCIONES VISUOESPACIALES DE LOS NIÑOS
PREMATUROS**

Memoria para optar al grado de Doctor presentado por

María Concepción Miranda Herrero

Bajo la dirección del Doctor

Samuel Ignacio Pascual Pascual

Madrid, 2015

A Rubén, a mis padres.

A todos mis pequeños pacientes, por su gran fortaleza.

"Los niños son el recurso más importante del mundo y la mejor esperanza para el futuro".

John Fitzgerald Kennedy

AGRADECIMIENTOS

En primero lugar, quiero agradecer de una manera especial la confianza que el Doctor Ignacio Pascual ha depositado en mí estos años, desde que me propuso embarcarme en este proyecto de investigación tan fascinante hasta el día de hoy en el que lo finalizo, satisfecha por todo lo que me ha aportado a nivel profesional y personal. Gracias por todo el esfuerzo y la dedicación empleados en la supervisión de esta tesis y sobre todo gracias por tu valioso tiempo.

En segundo lugar, me gustaría extender este agradecimiento a todas las personas que han participado en mi formación pediátrica, al Hospital Gregorio Marañón, en particular al Hospital Materno Infantil, y muy en especial a los que han participado en mi formación en neurología infantil. Pedro de Castro, María Vázquez y Caridad Garzo gracias por hacer de la Neurología Pediátrica una pasión, por vuestra paciencia y por todas las cosas que me habéis enseñado durante estos años.

Muchas gracias a mis compañeros del servicio de Neuropediatría también Pedro Castro, María Vázquez y Estíbaliz Barredo, por ayudarme con la corrección de los test, por seguir enseñándome tanto y sobre todo, por los buenos momentos que me hacéis pasar en el servicio a diario. Muchas gracias también a Luisa, no sólo por ser una excelente profesional y por estar dispuesta siempre a ayudarme sino por recibirme cada día con una sonrisa.

Gracias a Antonio y Juan del servicio de Neumología por ayudarme con la inclusión de pacientes, a M^a Jesús Maldonado por asesorarme y enseñarme a usar el test Toni 2, y a José María Bellón por su ayuda inestimable con el análisis estadístico.

También me gustaría agradecer de una manera especial al colegio Claret de Aranda de Duero y en especial a Susana, Aitor y a los profesores del colegio por ayudarme con la inclusión de los controles del estudio. Gracias por vuestro tiempo y entusiasmo por este proyecto, ha sido un placer poder trabajar con vosotros.

No puedo olvidarme de todas las personas que han participado de una u otra manera en mi formación académica, por su paciencia y dedicación. Gracias a mis maestros del colegio Virgen de las Viñas y a mis profesores del instituto Cardenal Sandoval y Rojas de Aranda de Duero, por inculcarme desde pequeña el interés por el estudio y por la ciencia. También quiero agradecer a mis profesores de la Facultad de Medicina de Valladolid y a mis compañeros de promoción, todos los conocimientos médicos que me han transmitido durante mis años de formación universitaria así como los valores humanos necesarios para la buena práctica médica.

Gracias a toda mi familia y a mis amigos por todo el apoyo y el ánimo que siempre me dais, especialmente en los momentos de estrés y cansancio.

De una manera muy especial, quiero dar las gracias a mis padres, por ser los principales responsables de ser la persona que soy en la actualidad, por todo el cariño y la comprensión que han tenido siempre conmigo, por educarme en valores y enseñarme que el esfuerzo tiene su recompensa, por sacrificarse durante toda una vida

para darme la oportunidad de estudiar y seguir mi vocación; por todo esto y mil cosas más, muchas gracias.

Muchas gracias a mis hermanos Eva y Juan por estar siempre ahí cuando los necesito y por animarme y apoyarme siempre con cada proyecto. Gracias a mi sobrina Carmen, contigo aprendo cada día.

Y sobre todo, muchas gracias a mi marido Rubén, por ser mi principal apoyo en la vida, por animarme y motivarme con cada nuevo reto, por tu paciencia infinita y por saber cómo hacerme reír cuando lo necesito. Gracias porque me haces ser mejor cada día y sin ti no hubiera podido realizar esta tesis.

Por último, muchas gracias a todos los niños que han participado en este estudio y a sus familias, por la buena aceptación, el interés y la paciencia demostradas.

INDICE

ABREVIATURAS	13
RESUMEN.....	21
I. INTRODUCCIÓN Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA.....	27
I.1 EPIDEMIOLOGÍA	27
<i>I.1.1 Aumento de la supervivencia del recién nacido pretérmino y mortalidad.....</i>	<i>27</i>
<i>I.1.2 Aumento de la frecuencia de los partos prematuros.....</i>	<i>28</i>
I.2 PRINCIPALES LESIONES NEUROLÓGICAS DEL PREMATURO.....	29
<i>I.2.1 Leucomalacia periventricular (LMPV).....</i>	<i>29</i>
<i>I.2.2 Hemorragia intraventricular (HIV) y hemorragia de la matriz germinal</i>	<i>30</i>
<i>I.2.3 Lesiones isquémicas focales</i>	<i>31</i>
<i>I.2.4 Asfixia perinatal. Encefalopatía hipóxico isquémica</i>	<i>31</i>
<i>I.2.5 Encefalopatía de la prematuridad</i>	<i>32</i>
I.3 FACTORES QUE CONDICIONAN EL NEURODESARROLLO	32
<i>I.3.1. Factores genéticos</i>	<i>32</i>
<i>I.3.2. Factores ambientales.....</i>	<i>33</i>
I.4 ESTRATEGIAS DE NEUROPROTECCIÓN	35
<i>I.4.1. Cuidados centrados en el desarrollo</i>	<i>35</i>
<i>I.4.2. Atención temprana y estimulación precoz.....</i>	<i>36</i>
I.5. FUNCIONES COGNITIVAS EN EL PRETÉRMINO	37
I.6. FUNCIONES VISUOESPACIALES.....	45
<i>I.6.1 Bases anatómicas y fisiológicas de las funciones visuoespaciales.....</i>	<i>46</i>
<i>I.6.2 Lesión cerebral y funciones visuoespaciales.</i>	<i>52</i>
<i>I.6.3 Funciones visuoespaciales en el prematuro</i>	<i>55</i>
II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	61
II.1. OBJETIVO PRINCIPAL	61

II.2. OBJETIVO SECUNDARIO	61
III. MATERIAL Y METODOS	65
III.1. DISEÑO	65
III.2. POBLACIÓN DIANA:	65
III.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO:	65
III.4. ÁMBITO Y PERIODO DE ESTUDIO:	65
III.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:	65
III.6. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	66
III.7. SELECCIÓN DE LA MUESTRA	67
III.8. TAMAÑO MUESTRAL	67
III.9. VARIABLES DE ESTUDIO	67
<i>III.9.1. Variables principales dependientes del estudio.</i>	67
<i>III.9.2. Variables dependientes secundarias del estudio.</i>	69
<i>III.9.3. Variables independientes del estudio.</i>	69
III. 10. RECOGIDA DE DATOS	77
III.11. CODIFICACIÓN Y TABULACIÓN	77
III.12.ANÁLISIS ESTADÍSTICO	77
III.13. LIMITACIONES Y POSIBLES SESGOS	78
<i>III.13.1 De selección:</i>	78
<i>III.13.2. De confusión</i>	78
<i>III.13.3 De información</i>	79
III.14. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y LEGALES:	79
<i>III.14.1. Permisos y autorizaciones</i>	79
<i>III.14.2. Consentimiento informado</i>	79
<i>III.14.3. Protección de datos</i>	80
IV. RESULTADOS	83
IV.1. DATOS DEMOGRÁFICOS Y FAMILIARES	83

IV.1.1. Sexo.....	83
IV.1.2. Raza.....	84
IV.1.3. Edad.....	84
IV.1.4. Nivel socioeconómico de los padres.....	85
IV.1.5. Antecedentes familiares de enfermedades neurológicas.....	85
IV.2. DATOS PERINATALES.	86
IV.2.1. Embarazo	86
IV.2.2. Parto.....	87
IV.2.3. Periodo neonatal inmediato e ingreso en neonatología.	92
IV.3. EVOLUCIÓN A LOS DOS AÑOS DE EDAD GESTACIONAL CORREGIDA...101	
IV.3.1. Desarrollo psicomotor y evolución neurológica.....	101
V.3.2. Grado de afectación global motora e intelectual según la clasificación de Pallás.	103
IV.3.3. Test de Brunet-Lezine a los dos años de edad corregida:.....	103
IV.4. EXPLORACIÓN Y DIAGNÓSTICOS NEUROLÓGICOS EN EL MOMENTO DEL	104
ESTUDIO.	104
IV.4.1. Exploración neurológica en el momento del estudio.....	104
IV.4.2. Grado de afectación motora en el momento del estudio.....	105
IV.4.3. Grado de afectación neurosensorial en el momento del estudio	106
IV.4.4. Pruebas de neuroimagen.....	106
IV.4.5. Estudios electroencefalográficos.....	107
IV.4.6. Diagnósticos neurológicos en el momento del estudio.....	107
IV.4.7. Otros diagnósticos y tratamientos farmacológicos	108
IV.4.8. Atención temprana y estimulación precoz.	108
IV.4.9. Logopedia.....	109
IV.5. DATOS ACADÉMICOS	109
IV.5.1. Rendimiento escolar.....	109

IV.5.2. Apoyos.....	111
IV.6. TEST PSICOMÉTRICOS.	112
IV.6.1. <i>Tets de inteligencia no verbal: TONI 2</i>	112
IV.6.2. <i>Test grafomotor de Pascual</i>	123
IV.6.3. <i>WISC-IV O WISC-R</i>	137
V. DISCUSIÓN.....	141
V.1. COMPLICACIONES PRE Y PERINATALES.	142
V.2. COMORBILIDADES NEUROPSIQUIÁTRICAS.....	142
V.3. RENDIMIENTO ACADÉMICO.....	143
V.4. EVALUACIONES NEUROPSICOLÓGICAS	144
VI. CONCLUSIONES.....	157
VII. BIBLIOGRAFÍA.....	161
VIII. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA	181
IX. ANEXOS.....	183

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

AC: adaptación curricular

ADN: ácido desoxirribonucleico

AMPA: alfa-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid

AL: audición y lenguaje

CC: cuerpo calloso

CD: cociente de desarrollo

CG: cociente grafomotor

CI: cociente intelectual

CV: comprensión verbal

CIR: retraso de crecimiento intrauterino

DAP: ductos arterioso persistente

DBP: displasia broncopulmonar

DT: desviación típica

DTI: imagen por tensor de difusión

EEG: electroencefalograma.

EG: edad gestacional.

EHI: encefalopatía hipóxico isquémica

EM: esclerosis múltiple.

EMH: enfermedad de membrana hialina

FEF: frontal eyed field (área visual frontal)

FIV: fecundación in Vitro

FOP: foramen oval permeable

GB: ganglios basales

GMFCS: Gross Motor Function Clasification System

HIV: hemorragia intraventricular

HPV: hiperecogenicidad periventricular

IAI: infarto arterial isquémico

LMPV: leucomalacia periventricular

MFC: monitor función cerebral. Monitor integrado por amplitude

mm: milímetros

MST: área medial superior temporal

área MT: middle temporal

MT: memoria de trabajo

NIDCAP: Neonatal Individualized Development Care and Assement Program

NMDA: non-N-methyl-d-aspartate glutamate receptors

N-NOS: Oxido nítrico sintasa

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PCI: parálisis cerebral infantil

PET: Tomografía por emisión de positrones.

PT: pedagogía terapéutica

REA: reanimación en paritorio.

RM: retraso mental

RM cerebral: resonancia magnética cerebral.

RM 3D: resonancia magnética 3 dimensiones

RN: recién nacido

ROP: retinopatía de la prematuridad

RP: razonamiento perceptivo

SB: sustancia blanca

SG: sustancia gris

SNC: sistema nervioso central

TDA: trastorno por déficit de atención

TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad

TEL: trastorno específico del lenguaje

TSV: trombosis de senos venosos

UCIN: Unidad de cuidados intensivos neonatales.

V1 área visual primaria

V2: área visual secundaria

V3: área visual extraestriada terciaria

V4: área visual extraestriada cuaternaria

V5 área visual extraestriada, MT.

VERP: potenciales evocados relacionados con eventos

VM: ventilación mecánica

VP: velocidad de procesamiento.

RESUMEN

RESUMEN

Los procesos visuoespaciales se refieren a las funciones superiores encargadas de percibir el espacio y orientar y dirigir nuestras acciones a través de éste de una manera física o imaginaria.

Estos procesos dependen de una compleja red neuronal en la que están implicadas diferentes áreas cerebrales entre ellas la corteza parietal, temporal, frontal y occipital así como el tálamo, el cerebelo y las interconexiones existentes entre las diferentes áreas implicadas. Durante la infancia las funciones visuoespaciales juegan un importante papel en los procesos de aprendizaje ya que resultan fundamentales para la representación mental de los objetos, los lugares, la representación numérica y para la copia de dibujos y por lo tanto contribuyen al desarrollo del pensamiento abstracto.

Diferentes estudios muestran que los niños prematuros o con bajo peso al nacer obtienen menores puntuaciones en los test que valoran las funciones cognitivas, siendo estas diferencias más pronunciadas durante el primer año de vida. Durante la infancia estas diferencias se van atenuando pero persiste un retraso madurativo que afecta a la memoria de trabajo y a los procesos visuoespaciales. Estas alteraciones están presentes incluso en niños que aparentemente no tuvieron ninguna complicación neurológica durante el periodo pre o perinatal.

Todavía no está muy claro cuáles son los factores implicados en el desarrollo de estas funciones y que factores pre o perinatales pueden interferir en el buen desarrollo de las mismas de tal manera que no se puede predecir el grado de afectación de forma individualizada.

Existen múltiples publicaciones que hablan de las diferencias anatómicas existentes entre el cerebro del niño prematuro y del niño a término, en general se observa que en los niños prematuros existe una reducción global del volumen cerebral, con reducción de la sustancia gris especialmente talámica, y de la sustancia blanca con datos de axonopatía y ventriculomegalia. En algunos casos se ha intentado correlacionar estos hallazgos con la alteración de los test que evalúan las funciones cognitivas.

Con estos conocimientos, nos planteamos el siguiente trabajo de investigación que ha tenido como principal objetivo el de evaluar las funciones visuoespaciales en niños que fueron prematuros en comparación con niños de la misma edad sin antecedentes de prematuridad. De manera secundaria hemos querido investigar qué factores pre y/o perinatales pueden interferir en la maduración de las funciones visuoespaciales a largo plazo en los niños prematuros.

Para ello hemos realizado un estudio de casos y controles, descriptivo y analítico. Se comparó un grupo de niños entre 5 y 11 años con antecedentes de prematuridad con otro grupo de niños con las mismas características nacidos a término. En ambos casos los niños no debían tener déficits sensoriales ni afectación motora que dificultase o imposibilitase la realización de los test así como ausencia de retraso cognitivo. Se excluyeron aquellos niños que presentaban anomalías congénitas mayores o cromosomopatías o cualquier dato clínico que sugiriera cuadros sindrómicos conocidos que cursen con afectación neurológica, así como aquellos cuyos padres/tutores no consintieron en la realización del estudio y aquellos niños que no quisieron colaborar en la realización de los test.

En ambos grupos se ha realizado a cada uno de los niños una entrevista e historia clínica completas, exploración neurológica, y han realizado el test de inteligencia sin influencia del lenguaje Toni 2 y el test grafomotor de Pascual como forma de determinar la capacidad visuomotriz y visuoespacial.

Se han recogido variables demográficas y de una manera retrospectiva datos referentes al periodo prenatal, perinatal y al ingreso en neonatología, así como complicaciones neurológicas, pruebas de neuroimagen realizadas y la evolución neurológica, motora y académica hasta el momento del estudio. Se ha realizado un estudio descriptivo y posteriormente se han comparado los resultados de los test en ambos grupos. Finalmente se ha realizado un análisis comparativo estratificando por diferentes variables en busca de factores de riesgo para la obtención de peores puntuaciones en los test realizados.

Participaron 135 niños, 59 casos y 79 controles, siendo la edad media de 7,4 años. Aproximadamente el 55% de los niños eran varones. La edad gestacional media de los casos fue 30,5 semanas, siendo grandes prematuros (<31semanas) el 66% y prematuros tardíos (32-36 semanas) el 34%.

Los niños prematuros han presentado con mayor frecuencia factores adversos durante el embarazo y el parto así como mayor frecuencia de complicaciones durante el periodo neonatal. (El embarazo fue de riesgo en el 84,7% de los casos y en un 17,1% de los controles).

También, los niños prematuros han presentado mayor frecuencia de problemas neurológicos y de conducta (59,3% en los casos frente a 1,3% de los controles)

Además presentan peor rendimiento académico, mayor necesidad de apoyos en el colegio y con más frecuencia han tenido que repetir curso.

En cuanto a los test que evalúan la capacidad cognitiva y visuoespacial, los niños prematuros han presentado peores puntuaciones medias en ambos test pero en especial en el test grafomotor en el que hemos detectado una diferencia de más de 20 puntos entre ambos grupos a expensas de peores puntuaciones en el grupo de prematuros. La puntuación media del test de inteligencia no verbal en los casos fue de 117,4 y de 125,0 en los controles ($p=0,004$). Las puntuaciones medias del test grafomotor fueron estadísticamente y clínicamente significativas (casos 76,8; controles 98.3, $p<0,001$).

Si bien hemos encontrado una correlación positiva entre la puntuación en el CI y la del CG, las diferencias encontradas en las puntuaciones medias en el CG entre ambos grupos se han mantenido con independencia del resultado del CI en el análisis multivariante.

Los principales factores asociados a peores puntuaciones en los test han sido menor edad gestacional, menor peso al nacimiento, presencia de factores adversos durante el embarazo y el parto, peores puntuaciones en el test de apgar y mayor grado de reanimación en paritorio, mayor grado de complicaciones periodo neonatal, peor cociente de desarrollo a los dos años de edad gestacional corregida, presencia de alteraciones en la exploración neurológica así como presencia de comorbilidades neuropsiquiátricas.

La presencia de lesión de sustancia blanca en las pruebas de neuroimagen realizadas y en especial de leucomolacia periventricular se ha relacionado de una manera muy significativa con la obtención de peores puntuaciones en el test grafomotor de Pascual ($p<0,001$). Los niños con lesiones talámicas o cerebelosas así como los niños con LMPV multiquística han sido los que han obtenido peores puntuaciones en el CG.

I. INTRODUCCIÓN Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

I. INTRODUCCIÓN Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

Los procesos visuoespaciales se refieren a las funciones superiores encargadas de percibir el espacio y orientar y dirigir nuestras acciones a través de éste de una manera física o imaginaria.

Estos procesos dependen de una compleja red neuronal en la que están implicadas diferentes áreas cerebrales entre ellas la corteza parietal, la frontal, la temporal y la corteza occipital. Durante la infancia las funciones visuoespaciales juegan un importante papel en los procesos de aprendizaje, ya que resultan fundamentales para la representación mental de los objetos, los lugares, la representación numérica y para la copia de dibujos y por lo tanto contribuyen al desarrollo del pensamiento abstracto¹.

Diferentes estudios muestran que los niños prematuros (menores de 37 semanas) o con bajo peso al nacer (menores de 2500 gramos) obtienen menores puntuaciones en los test que valoran las funciones cognitivas²⁻¹², siendo estas diferencias más pronunciadas durante el primer año de vida. Durante la infancia estas diferencias se van atenuando pero persiste un retraso madurativo que afecta a la memoria de trabajo y a los procesos visuoespaciales. Estas alteraciones están presentes incluso en niños que aparentemente no tuvieron ninguna complicación neurológica durante el periodo pre o perinatal^{3; 13}.

Todavía no está muy claro cuáles son los factores implicados en el desarrollo de estas funciones y que factores pre o perinatales pueden interferir en el buen desarrollo de las mismas de tal manera que no se puede predecir el grado de afectación de forma individualizada.

I.1 EPIDEMIOLOGÍA

I.1.1 Aumento de la supervivencia del recién nacido pretérmino y mortalidad.

En las dos últimas décadas hemos asistido a un aumento de la supervivencia de los recién nacidos pretermino debido a los avances en la medicina neonatal y perinatal que incluyen avances técnicos en la unidades de cuidados intensivos neonatales (ventilación mecánica, técnicas de monitorización no invasiva) como en el conocimiento y manejo de

la patología del niño prematuro (uso de corticoides para la maduración pulmonar y surfactante exógeno)¹⁴⁻¹⁶.

A pesar de todo, la mortalidad de los niños prematuros sigue siendo elevada ¹⁶. Según la Organización Mundial de la Salud¹⁷, la mortalidad infantil en los niños menores de 5 años durante el periodo del 2000 al 2003 fue de 10,6 millones de muertes por año; de éstos el 10% eran niños prematuros.

Según datos de la Sociedad Española de Neonatología¹⁸, la mortalidad en los recién nacidos de menos de 500 gramos supera el 80%, disminuye a la mitad en los que pesan 700-800 gramos y en los de 1000 gramos está en torno al 15%. En los prematuros tardíos (34-36 semanas), la mortalidad es también superior en comparación a los niños término (5% y 1,1 % respectivamente)¹³. En general la mortalidad de los niños prematuros supone más del 50% de la mortalidad neonatal y cerca del 30% de la mortalidad infantil^{13; 17; 19; 20}.

De la misma manera que ha aumentado la supervivencia de los niños prematuros, también ha aumentado la preocupación por el desarrollo de secuelas, especialmente neurológicas. Cerca del 10-15% de los prematuros con peso menor de 1500 gramos tendrán una discapacidad grave de tipo parálisis cerebral infantil, trastorno generalizado del desarrollo, y entre el 35-50% presentarán dificultades o retraso del aprendizaje en alguna de las áreas asociada o no a trastornos de conducta o a signos neurológicos blandos (dispraxias motoras, torpeza motora fina)²¹⁻²³. Estas alteraciones del neurodesarrollo persisten en gran parte en la adolescencia y la edad adulta^{8; 24-26}.

I.1.2 Aumento de la frecuencia de los partos prematuros.

En nuestro país se estima que el 7-8% de todos los recién nacidos nace de forma prematura y cerca del 1% tienen un peso comprendido entre los 1000 y los 1500 gramos²⁷. En EEUU la incidencia es del 12,5% y de éstos, el 1,5% son niños con muy bajo peso al nacimiento (menos de 1.500 gramos) y el 0,7% son de extremado bajo peso (menos de 1000 gramos)²⁸. En el año 2011 la tasa de partos prematuros era de cerca del 6,7% según el Instituto Nacional de Estadística, frente a un 4,7% en el año 1996^{20; 27}. Este aumento se debe en gran medida al aumento del grupo de partos prematuros tardíos (34-36%). Entre 1992 y 2008 aumentó la tasa de partos prematuros del 3,9 al 9,8% y de estos el 79% correspondieron a prematuros tardíos.¹³

Las causas de este aumento en la frecuencia de los partos prematuros son múltiples, entre las cuales las más importantes son el aumento de los embarazos secundarios a técnicas de reproducción asistida que además ha hecho que aumentaran las gestaciones múltiples, el retraso en la maternidad con madres cada vez más añosas, la

conciliación con la vida laboral, el mayor grado de estrés así como otros muchos factores ambientales adversos^{13; 19; 20; 28-33}.

I.2 PRINCIPALES LESIONES NEUROLÓGICAS DEL PREMATURO

I.2.1 Leucomalacia periventricular (LMPV):

La LMPV es una lesión isquémica de la sustancia blanca (SB) típica de los recién nacidos pretérmino. La isquemia produce una necrosis bilateral localizada en la región del trígono y astas occipitales o extendiéndose más anteriormente hacia el cuerpo y astas frontales ventriculares. La lesión evoluciona hacia una gliosis residual en esta localización que puede presentar o no áreas de cavitación o quistes (LMPV quística). La LMPV puede ser secundaria a un infarto venoso hemorrágico periventricular o a lesiones isquémica periventriculares no hemorrágicas³⁴. La vascularización de la SB periventricular es de tipo terminal entre dos sistemas arteriales: un sistema arterial originario de la red subependimaria y un sistema arterial originario de la piamadre que penetra en el parénquima cerebral lo que la hace especialmente vulnerable a la hipoxia. A partir de las 24 semanas de edad gestacional se produce un distanciamiento progresivo entre los dos sistemas arteriales que comienza alrededor de las astas occipitales para ir progresando hacia las regiones parietales, trígono y astas frontales. De esta forma, la localización de la lesión en la LMPV variará en función de la edad gestacional³⁴⁻³⁶.

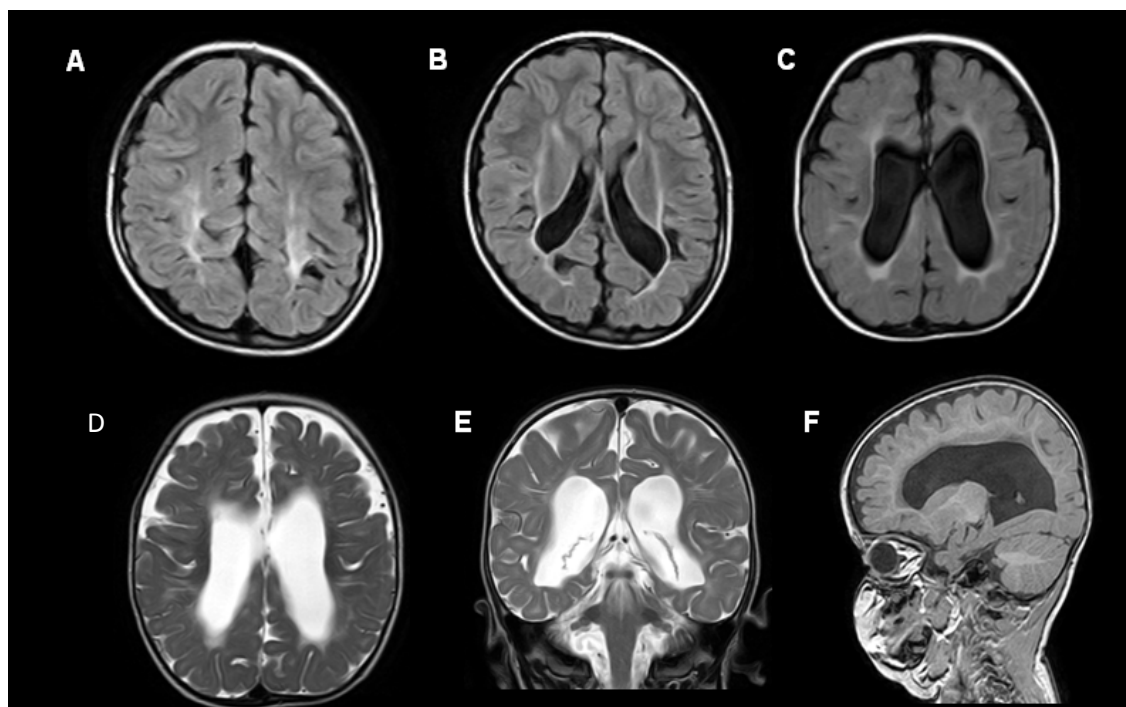


Imagen 1. Imágenes de RM cerebral de LMPV y ventriculomegalia: A, B y C: cortes axiales flair, D: corte axial T2, E: corte coronal T2, F: corte sagital T1 ventriculomegalia y adelgazamiento cuerpo calloso.

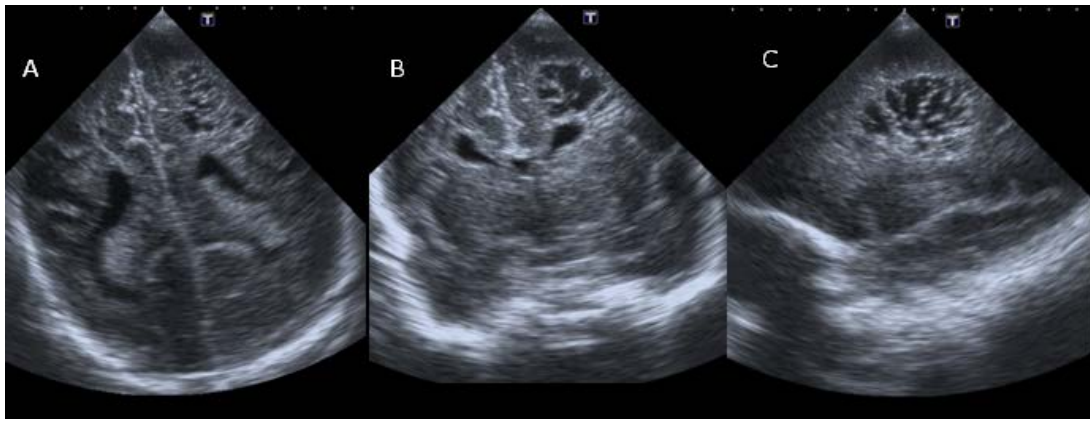


Imagen 2. Imágenes de ecografía de LMPV multiquistica en cortes axial (A), coronal (B) y sagital (C).

1.2.2 Hemorragia intraventricular (HIV) y hemorragia de la matriz germinal^{35; 37}.

Es el tipo más frecuente de hemorragia intracraneal en el recién nacido pretermino. Se localiza en la matriz germinal subependimaria que es una estructura ricamente vascularizada que sufre una progresiva involución entre las 26 y las 32 semanas de gestación. El lugar de la hemorragia cambia según la edad gestacional debido a esta involución (cuerpo de núcleo caudado antes de las 30 semanas, cabeza del núcleo caudado adyacente al agujero de Monro entre las 30-32 semanas y en el plexo coroideo en prematuros tardíos. Según las clasificaciones de Volpe (I-III y III con infarto hemorrágico periventricular)³⁷ y de Papile (Grados I-IV)^{35; 37} existen diferentes tipos de HIV :

- Grado I subependimaria: hemorragia de la matriz germinal sin hemorragia intraventricular o esta es mínima (<10 % área ventricular en la proyección parasagital)
- Grado II intraventricular sin dilatación de ventrículos: Intraventricular (10-50% área ventricular en la proyección parasagital)
- Grado III intraventricular con dilatación de ventrículos: Intraventricular (>50% área ventricular en la proyección parasagital).
- Grado IV intraventricular y parenquimatosa: parenquimatosa con extensión del sangrado hacia los ventrículos disecando planos. Según Volpe, esta última entidad no sería un grado más de HIV sino una hemorragia grado III con infarto hemorrágico periventricular asociado.

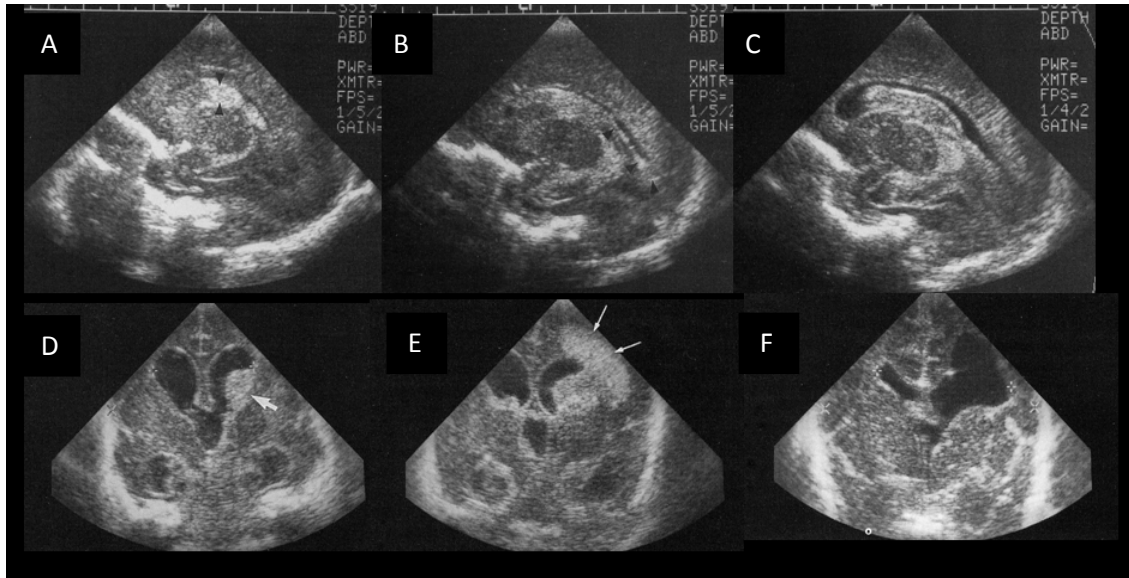


Imagen 3. Imágenes de ecografía de HIV: A,B y C: cortes sagitales. A: HIV grado I, B: HIV grado II, C: HIV grado III, D, E y F: cortes coronales, HIV grado III con infarto hemorrágico (grado IV Papile).

1.2.3 Lesiones isquémicas focales:

Áreas de isquemia y necrosis localizadas en el territorio de una arteria secundaria a su oclusión o lesión, o en el territorio de drenaje de un seno venoso secundario a su trombosis ³⁵.

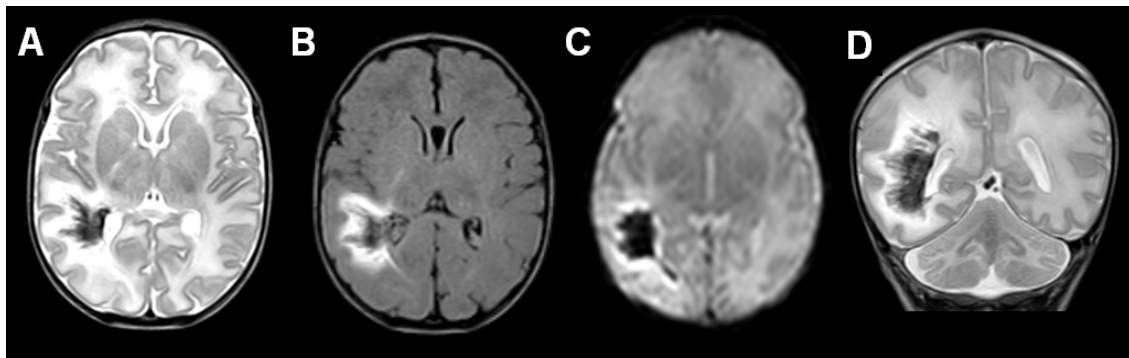


Imagen 4. Imágenes de lesión isquémica focal en RM cerebral neonatal: A: corte axial T2, B: corte axial flair, C: corte axial difusión, D: corte coronal T2.

1.2.4 Asfixia perinatal. Encefalopatía hipóxico isquémica:

La asfixia perinatal es la agresión producida en el cerebro del recién nacido como consecuencia a la falta de oxígeno (hipoxemia cerebral) o a una perfusión tisular inadecuadas (isquemia cerebral)^{38; 39}. La encefalopatía hipóxico isquémica (EHI) es el conjunto de alteraciones neurológicas que aparecen en el recién nacido

secundariamente a una asfixia perinatal. Clínicamente se caracteriza por deterioro del estado de alerta y del despertar, alteraciones en el tono muscular, de las respuestas motoras y de los reflejos y en ocasiones convulsiones, coagulopatía y fallo multiorgánico^{38; 39}. Como consecuencia se van a producir lesiones en sustancia gris y en sustancia blanca. La distribución de las lesiones dependerá del grado de hipoxia y de la edad gestacional del recién nacido (premature predilección por la sustancia blanca periventricular con lesión secundaria de la sustancia gris y en el recién nacido a término núcleos grises profundos, tálamo y en la corteza cerebral parasagital prerrolándica)³⁸⁻⁴⁰.

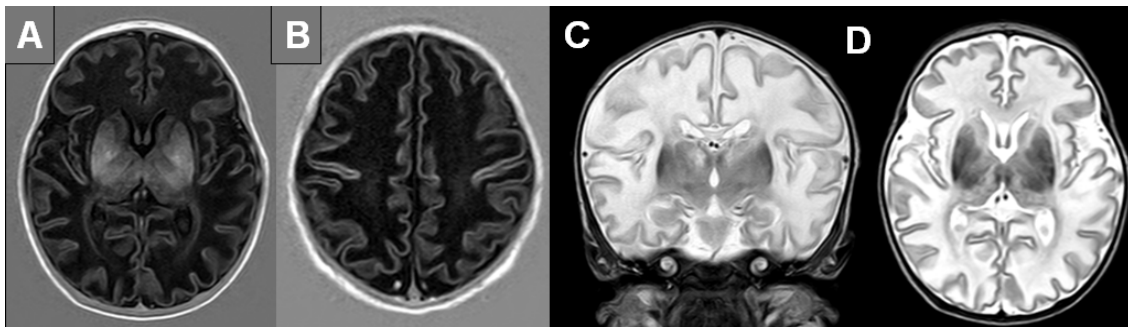


Imagen 5. Imágenes de EHI grave RM cerebral neonatal: A: corte axial T1, B: corte axial T1, C: corte coronal T2, D: corte axial T2.

1.2.5 Encefalopatía de la prematuridad:

En general se puede hablar de encefalopatía de la prematuridad haciendo referencia a un amplio espectro de lesiones que pueden afectar a la sustancia blanca y a la sustancia gris (SG) en diferentes localizaciones (corteza, tálamo, núcleos grises profundos, hipocampo, tronco del encéfalo y cerebelo en mayor o menor medida) y que dan lugar a una disfunción neurológica moderada-grave en el niño prematuro³⁹.

1.3 FACTORES QUE CONDICIONAN EL NEURODESARROLLO

Muchos estudios tratan de detectar los factores que pueden estar implicados en el neurodesarrollo. La influencia de los factores genéticos es incuestionable, pero se sabe que los factores ambientales también van a jugar un papel muy importante a este respecto.

1.3.1. Factores genéticos:

Todos los procesos que intervienen en el desarrollo del sistema nervioso desde la concepción (proliferación, migración, organización y mielinización cerebrales) y durante todo el desarrollo posterior, están determinados por factores genéticos intrínsecos al individuo y por factores epigenéticos⁴¹⁻⁴⁴.

En cuanto a los factores genéticos se conocen múltiples genes implicados en el desarrollo del SNC⁴⁵⁻⁴⁷. Casi todo el conocimiento proviene de los avances genéticos para el diagnóstico de las enfermedades del neurodesarrollo. Son conocidas diferentes alteraciones que llevan a enfermedades concretas con importante afectación neurológica, desde cromosomopatías conocidas como la trisomía 21, 13 o 18, pasando por el síndrome de X-frágil, grandes deleciones como la deleción 15q11-q13 materno en el síndrome de Angelman o 7q11.23 en el síndrome de Williams, variantes patogénicas de número de copias (deleciones o duplicaciones de pequeño tamaño) que pueden ser responsables desde trastornos del espectro autista hasta encefalopatías epilépticas graves y mutaciones puntuales en diferentes genes (mutaciones del gen Sonic Hedgehog que codifica la proteína con el mismo nombre muy importante en los fenómenos de organogénesis y en fases de desarrollo temprano del proencéfalo y que puede dar lugar al desarrollo de una holoprosencefalia, mutaciones en los genes LIS, DCX, ARX, TUBA1A, ARFGEF2 responsables de anomalías del desarrollo cortical o en CDKL5, FOXP1, SCN1A, KCNQ2 entre otros que dan lugar a encefalopatías epilépticas graves)^{41; 45-47}.

En cuanto a los factores epigenéticos, estos son factores externos ajenos al genoma que pueden alterar la expresión de un gen sin alterar la secuencia del ADN utilizando diferentes mecanismos como metilación del ADN o metilación, acetilación o desacetilación de las histonas. Se trata de un mecanismo biológico imprescindible para modular la expresividad de los genes y por lo tanto también un mecanismo que puede intervenir en el neurodesarrollo^{41; 43; 44}.

1.3.2. Factores ambientales:^{48; 49}

El desarrollo del sistema nervioso requiere de una compleja interacción entre factores genéticos y ambientales. Las agresiones del medio ambiente pueden interferir el normal desarrollo SNC desde el momento de la concepción y durante todas las fases del desarrollo intrauterino y posteriormente desde el nacimiento hasta la adolescencia, en sistemas como el sistema nervioso que no están completamente estructurados al nacimiento. Se conoce la implicación de factores infecciosos, tóxicos o físicos en los trastornos del neurodesarrollo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) en la declaración de Bangkok (marzo 2002), insistía en la necesidad de realizar estudios

multicéntricos para intentar determinar los efectos en el desarrollo neurológico de la exposición mantenida a dosis bajas de contaminantes ambientales desde la gestación hasta la adolescencia⁵⁰. De la misma manera en el año 2007 la Unión Europea puso en marcha un plan estratégico denominado SCALE (science, children, awareness, legal instrument, evaluation) que tiene como objetivo reducir la incidencia de las enfermedades relacionadas con factores ambientales especialmente durante la infancia y con especial atención en la prevención de los trastornos del desarrollo neurológico⁵¹.

El efecto neurotóxico de los contaminantes ambientales se ve influido además por otros factores como son la susceptibilidad genética individual, factores prenatales y del embarazo (crecimiento del feto, edad gestacional en el momento de la exposición, alimentación materna, ingesta materna de tóxicos o fármacos, enfermedad materna, estrés emocional), factores postnatales (lactancia y alimentación durante la primera infancia, enfermedades y complicaciones al nacimiento) factores socio-familiares (estado socioeconómico, apoyo social, nivel educativo e intelectual de los padres, vínculo afectivo, estimulación y asistencia sanitaria adecuadas así como un entorno favorable)^{42; 48; 49; 52}.

- *Infecciones*: La infección prenatal por agentes del grupo TORCH (citomegalovirus, toxoplasma, rubeola...) así como por otros virus del grupo herpes durante la gestación en un periodo crítico para el desarrollo cerebral, da lugar a alteraciones en la migración y organización cerebrales, ventriculomegalia, alteraciones neurosensoriales, retraso en el desarrollo, encefalopatía y epilepsia en un porcentaje de los niños expuestos. Las infecciones del SNC en etapas tempranas de la vida también son responsables de alteraciones graves en el desarrollo neurológico posterior⁵²⁻⁵⁶.

-*Alimentación materna, lactancia y primera infancia*: La alimentación de la madre durante el embarazo y el periodo de lactancia, y del niño durante la primera infancia es un factor importante. El agua y los alimentos pueden ser portadores de diferentes tóxicos (plaguicidas, mercurio y otros metales pesados). Además es importante que la dieta sea equilibrada con un aporte suficiente de nutrientes, aminoácidos y ácidos grasos esenciales, vitaminas, ácido fólico yodo y antioxidantes, de manera que se garantice el adecuado desarrollo neurológico del niño^{49; 52}.

-*Tóxicos ambientales*: se conocen más de 1000 compuestos químicos con capacidad neurotóxica demostrada en estudios de laboratorio de los cuales aproximadamente unos 200 tienen efectos neurotóxicos comprobados en adultos, aunque todavía no se haya podido demostrar su toxicidad en el desarrollo cerebral. Entre estos el plomo, el metilmercurio, los bifenilo policlorados (PCB), el arsénico y los plaguicidas órganoclorados son tóxicos ambientales que han demostrado tener efectos adversos en sistema nervioso central^{48; 49; 57}.

-*Drogas de abuso*: son ampliamente conocidos los efectos deletéreos en el neurodesarrollo de tóxicos como el alcohol (responsable del espectro clínico del síndrome alcohólico-fetal: microcefalia, dismorfia facial, retraso mental, TDAH y otras alteraciones del conducta)^{52; 58}, tabaco (riesgo de CIR, prematuridad, peor neurodesarrollo, problemas académicos)^{58; 59} cocaína y otros fármacos estimulantes (lesiones isquémicas prenatales, esquisencefalia y otras anomalías del desarrollo cortical)⁵²

-*Fármacos*: se conocen desde hace años el efecto sobre el neurodesarrollo de diferentes antiepilépticos como el ácido valproico, así como de otros fármacos como los, neurolépticos, los antitumorales o algunos anticuerpos monoclonales⁶⁰⁻⁶³.

-*Factores físicos*: las catástrofes de Chernobil, y Fukusima han resultado un ejemplo claro de los efectos no sólo en el neurodesarrollo, sino a nivel sistémico de la exposición a radiaciones a altas dosis. Estudios realizados en animales sometidos a diferentes dosis de diferentes radiaciones ionizantes muestran alteraciones en el desarrollo del sistema nervioso y en la neurogénesis, alteraciones en las pruebas de neuroimagen así como alteraciones en la secuencia de ADN^{48; 64}.

-*Patologías y complicaciones del recién nacido prematuro*: Los efectos en el neurodesarrollo de los tratamientos y complicaciones propias del niño prematuro se comentarán más adelante en el apartado discusión.

I.4 ESTRATEGIAS DE NEUROPROTECCIÓN

A la vez que crece la preocupación por el neurodesarrollo de los recién nacidos pretérmino, se están intentando desarrollar estrategias de prevención y disminución del impacto de los factores adversos implicados en la mala evolución neurológica del niño a largo plazo. Las más importantes son los cuidados centrados en el desarrollo y la atención temprana y estimulación precoz.

I.4.1. Cuidados centrados en el desarrollo:

Los cuidados centrados en el desarrollo son los cuidados dados al recién nacido con el objetivo de favorecer su desarrollo neurosensorial y emocional⁶⁵. Tienen su origen en la teoría de la sinaptogénesis descrita por Als en la década de los 70 e incluida dentro del NIDCAP (Neonatal Individualized Development Care and Assessment Program)⁶⁶ que sugiere que el neurodesarrollo del feto y posteriormente del recién nacido es la consecuencia del equilibrio y la interacción entre los diferentes subsistemas: motor

(tono muscular, movimiento, actividad y postura), autonómico (color de la piel, frecuencia cardíaca, color de la piel y patrón respiratorio), estados (vigilia-sueño-despertar-llanto), atención-interacción (capacidad de interactuar con el medio) y autorregulación (esfuerzo del organismo para mantener el balance de los sistemas) y su delineación cada vez más definida dentro del organismo. De esta manera observando la conducta del neonato podemos evaluar el estado de su sistema nervioso. En el recién nacido sano estos sistemas están maduros, integrados y funcionan uniformemente, mientras que en el recién nacido pretérmino la inmadurez de los sistemas y la pobre autorregulación hace que respondan de una manera inadecuada con hiperreactividad ante estímulos mínimos generando respuestas de estrés, lo que puede influir en el posterior neurodesarrollo del niño. Con estos objetivos se utilizan distintas estrategias para reducir el estrés del recién nacido (mínima manipulación, control del dolor, reducción de ruidos e intensidad lumínica adecuada, posición confortable, estimulación táctil, promoción de la lactancia materna y del método canguro), haciendo partícipes a los padres en los cuidados del recién nacido durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales y neonatología, de manera que se les considere como una unidad^{67; 68}. Diferentes estudios muestran que los cuidados centrados en el desarrollo ayudan a reducir la estancia hospitalaria, los días de ventilación mecánica invasiva y no invasiva, la necesidad de oxigenoterapia y por lo tanto mejoran el pronóstico global además de mejorar el pronóstico neurológico a medio-largo plazo⁶⁹⁻⁷⁵.

1.4.2. Atención temprana y estimulación precoz:

El término plasticidad sináptica o plasticidad neuronal se refiere a los cambios en las propiedades funcionales de una sinapsis y a la capacidad del tejido nervioso de reorganizarse en función del cambio sufrido y como resultado de su actividad y por lo tanto de una estimulación adecuada⁷⁶⁻⁷⁸. Fue Donald Hebb quien a mitad del siglo XX realizó las primeras investigaciones que demostraron que las sinapsis corticales se modelaban con la experiencia⁷⁶.

Se ha propuesto que la información puede almacenarse mediante cambios en la eficiencia de la comunicación sináptica. A su vez existe evidencia clara de que es posible modificar funcionalmente las áreas del cerebro lesionado mediante la intervención directa en el paciente con diferentes estrategias de rehabilitación y estimulación⁷⁶⁻⁷⁹. Esta capacidad que es muy evidente en las primeras etapas de la vida, (responsable de las diferentes etapas del desarrollo psicomotor y de los fenómenos de aprendizaje) sigue presente en la vida adulta aunque con menor intensidad. De esta forma pacientes con importantes lesiones en resonancia magnética o con síndromes

neurológicos con un pronóstico determinado pueden presentar una evolución neurológica mucho mejor de la esperada⁷⁸. Teniendo en cuenta estos principios surgió la idea de la atención temprana y la estimulación precoz como forma de favorecer los fenómenos de plasticidad neuronal en niños en riesgo de alteración en el desarrollo, con enfermedades neurológicas concretas o con lesiones cerebrales establecidas⁸⁰⁻⁸⁴.

La atención temprana se define como el conjunto de intervenciones dirigidas a los niños (en general de 0 a 6 años) y a su familia y entorno que tienen como objetivo responder a las necesidades transitorias o permanentes de niños con problemas en el neurodesarrollo o en riesgo de padecerlos^{81; 85; 86}. Este conjunto de intervenciones son estructuradas y llevadas a cabo por un equipo multidisciplinar conformado por rehabilitadores, fisioterapeutas, logopedas, asistentes sociales, psicólogos, terapeutas ocupacionales, enfermeras y en algunas comunidades autónomas, neuropediatras^{81; 86}. Los equipos de atención temprana pueden actuar en tres momentos: protección y promoción de la salud (prevención primaria), diagnóstico precoz de los problemas del neurodesarrollo o de situaciones de riesgo (prevención secundaria) incluyendo en este subgrupo las terapias específicas realizadas en prematuros de menos de 32 semanas y/o menos de 1500 gramos de peso al nacimiento, y por último el tratamiento específico en niños con patologías concretas ya diagnosticadas intentando minimizar las secuelas derivadas de la misma (prevención terciaria)^{81; 86}. Dentro de estas estrategias de prevención, se encuentra la estimulación precoz.

La estimulación precoz es un conjunto de acciones dirigidas a mejorar las capacidades y a disminuir las secuelas del recién nacido, lactante o niño con problemas de desarrollo o en riesgo de padecerlos. El objetivo es la intervención precoz sobre los problemas y necesidades del niño, haciendo coparticipes en las intervenciones llevadas a cabo a padres y educadores^{81-83; 85; 86}.

I.5. FUNCIONES COGNITIVAS EN EL PRETÉRMINO

La mayor supervivencia de los niños prematuros así como el aumento en la frecuencia de este tipo de partos en las últimas décadas, ha hecho que de forma paralela creciera la preocupación por las secuelas neurológicas y por el neurodesarrollo de estos pacientes a largo plazo. Dentro de este grupo los grandes prematuros (gestaciones de menos de 30 semanas) y los recién nacido con bajo peso al nacimiento (menos de 1500 gramos) presentan un elevado riesgo de problemas graves en el neurodesarrollo como parálisis cerebral infantil, retraso mental, déficit sensoriales, retraso madurativo global, déficit motores^{21-23; 28}. Algunas de estas alteraciones pueden pasar desapercibidas hasta

la edad escolar y presentarse en forma de retraso escolar o dificultades en el aprendizaje^{2; 3; 6; 7; 87; 88}. En el estudio realizado por Ment y colaboradores, el 30-40% de los niños prematuros presentaban alteraciones cognitivas leves y un 20% problemas graves en la edad escolar. Más de la mitad necesitaban apoyo en el colegio, 20% necesitan educación especial y el 15% habían tenido que repetir al menos un curso²³. En Francia el 42% de los niños prematuros entre 24-28 semanas, y el 31% entre las 29-31 semanas de edad gestacional tienen necesidades especiales por alteraciones en el neurodesarrollo, frente a un 16% de los niños nacidos entre las 39-40 semanas²³. Diferentes estudios muestran que los niños prematuros o con bajo peso al nacimiento presentan menores puntuaciones en los test que valoran las funciones cognitivas que en los niños que nacieron a término y con un peso adecuado para su edad gestacional y que además estos niños presentan con mayor frecuencia problemas de conducta²⁻¹². Estas diferencias son más acusadas en el caso de grandes prematuros, bajo peso para la edad gestacional y en aquellos que tuvieron lesiones cerebrales, aunque también están presentes en prematuros tardíos que aparentemente no tuvieron ninguna complicación neurológica durante el periodo pre o perinatal ni durante su ingreso en neonatología^{3; 13; 89}. El metanálisis realizado por Buttha y colaboradores que incluye 15 estudios de casos y controles que comparan el desarrollo cognitivo y comportamental en edad escolar de 1556 niños prematuros y 1720 controles término, muestra que existe una diferencia de hasta 10 puntos en los test que valoran las funciones cognitivas, en niños en edad escolar en comparación con niños de su misma edad que nacieron a término y que estos niños tiene hasta 2,6 veces más riesgo de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y de otros trastornos de conducta⁶. El riesgo es inversamente proporcional a la edad gestacional, al peso al nacimiento y a las complicaciones habidas durante su ingreso hospitalario. Estas diferencias resultan significativas y tienen un gran impacto en el desarrollo y aprendizaje de estos niños, de manera que cerca del 50% de los niños con antecedentes de prematuridad precisaron escolarización en programas de educación especial. Estas diferencias suponen un incremento del gasto sanitario y del gasto en educación.

De la misma manera, diferentes estudios realizados en adolescentes con antecedentes de prematuridad y que aparentemente no tuvieron secuelas neurológicas, también aportan datos similares^{10; 90}. Estos estudios demuestran que incluso cuando no existe déficit intelectual, estos sujetos presentan dificultades en el aprendizaje con mayor frecuencia que los sujetos control y que esto es debido a que presentan deficiencias en las funciones ejecutivas. Se trata de funciones mentales superiores necesarias en la regulación de la conducta y en la cognición y que son fundamentales en el paso a la

vida adulta. Las funciones que se han visto más alteradas en este grupo de pacientes son la memoria de trabajo, funciones visuoespaciales, inhibición, planificación y organización, fluencia verbal y la flexibilidad cognitiva.

Naberhaus y colaboradores en un estudio realizado en adultos jóvenes con antecedentes de prematuridad observan como algunas de las funciones ejecutivas como la flexibilidad cognitiva, la respuesta a la inhibición e iniciación y la fluencia verbal, siguen alteradas en la edad adulta⁸.

No están muy claras las bases anatómo fisiológicas de estas alteraciones descritas y muchos estudios basados fundamentalmente en la neuroimagen funcional y en la anatomía patológica han intentado encontrar diferencias en el desarrollo de las principales estructuras cerebrales y en las redes neuronales implicadas en las funciones cognitivas^{8; 21; 23; 90-95}. Aunque se han encontrado diferencias entre el cerebro de los niños con antecedentes de prematuridad y entre los niños término, todavía no se han conseguido esclarecer los mecanismos íntimos responsables de las mismas y las consecuencias reales en el neurodesarrollo. Las neuronas en desarrollo son especialmente susceptibles a la muerte celular durante el periodo perinatal y por lo tanto, el cerebro inmaduro del paciente prematuro presenta un elevado riesgo de lesión. Los factores de riesgo lesionales implicados no sólo incluyen la vulnerabilidad intrínseca al cerebro inmaduro sino además, todos los factores adversos ambientales relacionados con las complicaciones del prematuro y su tratamiento (ventilación mecánica, sepsis, inestabilidad hemodinámica, corticoterapia, hemorragia intraventricular, retinopatía, separación materna...), así como los factores ambientales posteriores durante el desarrollo (nivel socioeconómico y cultural de los progenitores, especialmente de la madre). Probablemente las diferencias anatomofisiológicas descritas sean una consecuencia de la suma de todos estos factores.

1.5.1 Diferencias anatómicas y fisiológicas cerebrales en los pacientes prematuros.

Existen múltiples publicaciones en la literatura que hablan de las diferencias existentes entre el cerebro del niño prematuro y el niño término, basadas en estudios realizados con modernas técnicas de neuroimagen como la resonancia magnética (RM) cerebral, la tractografía, tensor de difusión (DTI), RM funcional, RM 3D y tomografía por emisión de positrones (PET)^{8; 21; 23; 90-93}. En algunos casos se han intentado correlacionar estos hallazgos con alteraciones específicas en los test que valoran las funciones cognitivas^{5;}

-Volumen cerebral.

Se sabe que a las 34 semanas de edad gestacional el peso medio cerebral es del 65% con respecto a las 40 semanas de edad gestacional y que la sustancia gris triplica su tamaño desde la semana 29 de la gestación hasta el momento del nacimiento. En un desarrollo normal, se produce un incremento de la SB de 12-25% entre los 4 y los 20 años de edad mientras que las sinapsis se recortan y la SG disminuye de tamaño²³.

El potencial daño cerebral en los niños prematuros se produce en las últimas semanas de gestación en la maduración de la estructura cerebral que incluye aumento de la conectividad neuronal, arborización dendrítica, aumento de las uniones sinápticas y maduración de los procesos neuroquímicos y enzimáticos.

En los sujetos prematuros se han descrito alteraciones en la microestructura cerebral así como alteraciones en la distribución de la sustancia gris y la sustancia blanca cerebral. De esta manera algunos estudios demuestran que la sustancia blanca cerebral aumenta cerca del 26% de los 8 a los 12 años en los niños nacidos a término y tan sólo un 10% en los niños que nacieron de forma prematura²³.

Además se ha visto un menor volumen de sustancia gris en los pacientes prematuros siendo las áreas más afectadas las implicadas en las funciones ejecutivas como el giro prefrontal, el giro cingulado, la estría frontal y la sustancia blanca y las vías de conexión fronto parietales²³.

En general, los estudios de imagen realizados en niños prematuros a la edad corregida de 40 semanas en comparación con recién nacidos a término^{21-23; 91} muestran una reducción global del volumen cerebral, con reducción de la sustancia gris cortical, alteración del patrón giral, reducción de la sustancia gris profunda y de la sustancia blanca con datos de axonopatía y ventriculomegalia. La mayor zona afectada se vio en los núcleos grises profundos, tálamo y en el brazo posterior de la cápsula blanca interna. Esta reducción de volumen es mayor a menor edad gestacional y no se correlacionó con complicaciones perinatales salvo con el mayor grado de displasia broncopulmonar y en aquellos niños que recibieron corticoterapia²². El estudio de Boardman muestra reducción de la SB a expensas de una disminución del número de fibras, que además son de menor tamaño y menor grosor (retraso en la mielinización)⁹¹. Parece que la lesión difusa de la SB da lugar a alteraciones en la estructura de la SG y a una menor conectividad entre la corteza el tálamo y los ganglios basales. Inder y colaboradores por su parte encontraron una correlación entre la reducción del volumen cerebral y el daño de la SB y las alteraciones cognitivas encontradas en los test neuropsicológicos realizados al año de vida en el grupo de niños prematuros²². Para ver si estas alteraciones persistían en la adolescencia, Nosarti y colaboradores, llevaron a cabo un estudio de medición de volúmenes cerebrales mediante RM volumétrica en un

grupo de adolescentes con antecedentes de prematuridad en comparación con adolescentes no prematuros⁹⁰. En este estudio se mostró que el volumen cerebral estaba disminuido de forma global en cerca de un 6% en el grupo de pacientes prematuros. Estos pacientes presentaban reducción tanto del volumen de sustancia gris (11,8%) como de la sustancia blanca (2,5%), acompañada en la mayoría de los casos con un aumento del tamaño ventricular de hasta el 42%. Los adolescentes con antecedentes de LMPV mostraban una reducción mayor de la sustancia blanca y mayor ventriculomegalia⁹⁰.

Por su parte, Fearon y colaboradores realizaron un estudio volumétrico con RM cerebral en adultos comparándolo con sus hermanos sanos⁹³. En el estudio no se encontraron diferencias significativas en el volumen cerebral global entre ambos grupos si bien es cierto que el volumen de sustancia gris en el grupo de sujetos pretérmino fue menor. Además se observaron ventrículos de mayor tamaño como signo indirecto de pérdida de sustancia blanca.

-Cerebelo.

El cerebelo presenta un volumen significativamente menor en los pacientes prematuros⁹². Esta reducción de volumen se produce como consecuencia de una pérdida celular secundaria a un evento adverso, en especial de las células de la granulosa del cerebelo que están en una fase muy activa de proliferación y diferenciación y secundariamente de otras células que tienen que interactuar con las células de la granulosa. Este menor volumen cerebeloso se ha relacionado con una alteración de las funciones ejecutivas, visuoespaciales y del lenguaje debido a una afectación difusa del cerebelo y de las conexiones de este a través del tálamo con la corteza somatosensorial y motora, córtex prefrontal dorsomedial y dorsolateral, área de Broca, área límbica, parahipocampo y núcleos grises profundos^{92; 96; 97}.

-Tálamo:

Una de las regiones cerebrales más alteradas en los estudios de neuroimagen y en biopsias postmortem en el paciente prematuro es el tálamo. Los trabajos de Boardman, Zubiaurre y Nagasunder muestran una marcada reducción de la sustancia gris talámica, que es mayor en el caso de los niños con LMPV^{12; 91; 98}. Además existe una correlación negativa entre el grado de la LMPV y el volumen talámico, y entre el grado de lesión de SB en regiones posteriores y el volumen del tálamo, lo que pone de manifiesto el papel de la SB en el desarrollo del tálamo. Estudios cuantitativos neuronales postmortem ven que el mayor grado de pérdida de SG se produce en el tálamo (38%) y no la corteza (21%)¹². La reducción del volumen de la corteza talámica, en especial del núcleo

pulvinar del tálamo, se ha relacionado con fallos de la memoria de trabajo y de las funciones visuoespaciales entre otras funciones cognitivas.

-Hipocampo:

El hipocampo tiene un papel importante en la memoria de trabajo visual en los niños, además de su papel en la memoria a largo plazo. Es un área vulnerable en el niño prematuro, de hecho los estudios demuestran una reducción del volumen de ambos hipocampos en los sujetos con antecedente de prematuridad que es más acusada en el caso de que exista lesión de SB asociada^{5; 90}. Esta reducción de volumen se mantiene en la vida adulta aunque de una manera no significativa⁹³. En el estudio de Beuchamp además se vio que los niños con alteración de la memoria de trabajo a los dos años de edad valorada mediante test cognitivos específicos, presentaban menor volumen hipocampal que los que no tenían esta disfunción, no encontrándose diferencias en otras regiones como la corteza dorsolateral prefrontal, y la corteza parieto-occipital, por lo que el autor concluyó que los hipocampos son una región importante para el desarrollo de la memoria de trabajo en las primeras etapas de la vida⁵.

-Cuerpo calloso:

Los estudios de neuroimagen muestran en general un adelgazamiento del cuerpo calloso (CC) en los niños pretérmino²¹⁻²³ que perdura en la vida adulta⁹³. La zona más afectada es la porción posterior ya que es la zona más afectada por los cambios isquémicos (HIV, LMPV) por lesión de las arterias periventriculares cercanas al trigono de los ventrículos laterales. El cambio más importante en el CC en las etapas tardías del desarrollo es el aumento del tamaño de su parte posterior (esplenio). El crecimiento de esta área es paralelo al desarrollo de la corteza temporal inferior y occipital por lo que el adelgazamiento del esplenio del CC podría coexistir con anomalías sutiles en estas áreas cerebrales^{22; 23}.

-Desarrollo cerebral y redes neuronales.

Las diferencias anatómicas descritas en los estudios de neuroimagen son congruentes con los hallazgos de los estudios neuropsicológicos que demuestran alteraciones en las funciones ejecutivas y en la memoria. Las conexiones entre el área prefrontal y otras regiones cerebrales, especialmente las regiones posteriores a nivel cortico subcortical son cruciales para llevar a cabo estas funciones y la lesión o el anormal desarrollo en alguno de los puntos va a suponer una disfunción de las mismas^{91; 22; 23}.

Se sabe que existe una disrupción en el desarrollo cortical y en el proceso normal de mielinización en los niños prematuros atribuible a diferentes noxas, y que las alteraciones descritas son mayores a menor edad gestacional del sujeto²². Las anomalías encontradas son un reflejo de una alteración en la diferenciación y organización cerebrales que conlleva una menor formación de sinapsis, menor arborización dendrítica, destrucción de conexiones aferentes y eferentes corticales y córtico corticales con reducción de las aferencias y aislamiento de las eferencias que estimulan el desarrollo de la SG cortical^{22; 23; 91}. La lesión de la SB es la principal causa de morbilidad en el paciente prematuro y de alteraciones en el neurodesarrollo²³. Según Ment y colaboradores cerca del 50% de los grandes prematuros tienen lesión de SB difusa. Esto es debido a que los preoligodendrocitos son más vulnerables a los radicales libres, a la inflamación y a la hipoxia. En el cerebro inmaduro se produce una pérdida preferentemente de oligodendrocitos lo que secundariamente lleva a un fallo en el normal desarrollo de la SB y en la mielinización^{22; 23; 91}. Existen regiones más vulnerables a la lesión de la SB y esto concuerda con las zonas donde hay más proporción de oligodendroglía tardía. El daño de los preoligodendrocitos puede dar lugar a un alteración de los haces tálamo corticales a nivel de la SB y como consecuencia a un desacople entre la corteza y el tálamo que dará lugar a una diferenciación y a una organización neuronal anómala a estos niveles. Las neuronas de la subplaca también se lesionan y también son responsables en parte de este desacople tálamo cortical. Se trata de las neuronas corticales post mitóticas que se encuentran en la superficie de la SB de manera muy abundante entre las 22 y las 34 semanas de gestación y son fundamentales para el normal desarrollo de las conexiones corticotalámicas, ya que son las encargadas de guiar y mantener las fibras del tracto tálamo cortical en desarrollo. Estas alteraciones y la desconexión del tálamo pueden explicar las anomalías morfológicas de la SG encontradas en sujetos prematuros con alteraciones cognitivas⁹⁸. Por otra parte los pacientes prematuros con daño precoz de la SB también pueden mostrar trastornos en el patrón de girificación, presentando con frecuencia áreas de polimicrogiria⁹¹. Diferentes hipótesis intentan explicar el proceso de girificación de la corteza cerebral: en este proceso estarían implicados factores genéticos, el crecimiento activo de las circunvoluciones, el crecimiento diferente entre la capa interna y la externa de la corteza cerebral, el crecimiento de la corteza, la tensión de las fibras de SB. Todos estos procesos se pueden ver alterados en el niño prematuro^{22; 23; 91}.

-Vulnerabilidad selectiva:

En el paciente a término, la lesión por hipoxia se traduce en las pruebas de neuroimagen en una afectación de los núcleos grises profundos, tálamo y en la corteza

cerebral parasagital prerrolándica. De otra manera el mismo insulto en el cerebro inmaduro del paciente prematuro, se va a manifestar preferentemente como lesión de sustancia blanca que posteriormente se va a ver reflejado en pérdida de sustancia gris y en retraso en la maduración cerebral. La vulnerabilidad selectiva de las células en las diferentes etapas del desarrollo son las responsables de que existan estos patrones lesionales diferentes⁹⁹. Tanto el linaje de los oligodendrocitos como las neuronas de la subplaca están implicados en la patogénesis de la LMPV^{22; 23; 91; 99-102}. La lesión típica de la SB en la LMPV conlleva una alteración permanente en la mielinización de las áreas afectadas, por lo que podemos intuir la implicación de los oligodendrocitos en la lesión. El oligodendrocito maduro es bastante resistente al daño por hipoxia, sin embargo entre las 23-32 semanas de edad gestacional (ventana de vulnerabilidad para el desarrollo de una LMPV) cerca del 90% de los oligodendrocitos que forman parte de la SB subcortical son preoligodendrocitos o progenitores tardíos de los oligodendrocitos que son muy vulnerables a la hipoxia-isquemia. Se han postulado dos mecanismos de vulnerabilidad: excitotoxicidad y estrés oxidativo^{99; 101; 102}. Esta vulnerabilidad al estrés oxidativo se debe a que los preoligodendrocitos tienen menores niveles de enzimas implicados en la regulación de la muerte celular programada, así como de mantener los niveles de glutatión estables, y una menor dotación de antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos, todos ellos implicados en el daño precoz de la SB en el cerebro en desarrollo. Por otra parte existe una subpoblación de preoligodendrocitos que expresan receptores NMDA (non-N-methyl-d-aspartate glutamate receptors) incluyendo receptores AMPA (alfa-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) y kainato. El bloqueo de los receptores AMPA/kainato en un modelo de ratón protege frente a la lesión de la SB inducida por hipoxia isquemia, es decir estos receptores estarían implicados en fenómenos de excitotoxicidad^{99; 101}. Los preoligodendrocitos son más susceptibles a la excitotoxicidad inducida por kainato debido a una mayor expresión de la subunidad GluR2-4-6/7 y KA2 del receptor de glutamato además del receptor glutamatérgico AMPA/kainato permeable al calcio ambos implicados en procesos de excitotoxicidad^{99; 101}.

La lesión de la SB va a producir de forma secundaria un desarrollo anómalo de la corteza cerebral y de la SG profunda, con una afectación preferencial por la vía visual posterior^{22; 23; 91; 99}. Las neuronas de la subplaca juegan un papel muy importante en el desarrollo de las conexiones visuales tálamocorticales. Estas neuronas se encuentran entre la corteza en desarrollo y el área de SB que es susceptible a la lesión por hipoxia. En el cerebro en desarrollo la zona de la subplaca es cuatro veces más gruesa que la placa cortical coincidiendo con el periodo de mayor vulnerabilidad de la SB periventricular, y posteriormente estas neuronas van reduciéndose en número desde el

tercer trimestre de la gestación hasta estar prácticamente ausentes a los 6 meses de vida postnatal. Su función fundamental va a ser la de guiar y regular el desarrollo de las conexiones tálamocorticales¹². La lesión de las neuronas de la subplaca lleva a una alteración en la transmisión sináptica de la información visual desde el núcleo geniculado lateral hasta los circuitos corticales visuales, lo que explica las alteraciones de las funciones visuales en los niños con LMPV^{22; 23; 91; 99}. No se conoce la causa de la excesiva vulnerabilidad de las neuronas de la subplaca a la hipoxia isquemia. Debido a que estas células están destinadas a la muerte celular programada durante el desarrollo, se hipotetiza que diferentes desencadenantes pueden activar de forma prematura los fenómenos apoptóticos en esta población neuronal^{99; 100}.

El daño por hipoxia isquemia en el recién nacido a término sigue un curso bifásico con una lesión precoz a la hora del insulto que afecta preferentemente al prosencéfalo y una lesión retardada (a las 6 horas) que afecta preferentemente a la SG talámica y al estriatum, aunque se sabe que muchas horas después del evento hipóxico se siguen produciendo cambios en la corteza, el estriatum y el hipocampo⁹⁹. Los mecanismos lesionales implicados son complejos y se sabe que los procesos de muerte celular programada tienen un papel relevante. Se ha observado que tras hipoxia isquemia las células del tálamo expresan mayor cantidad de receptor Fas, (implicado en fenómenos apoptóticos tras lesión o privación) y se produce una mayor liberación de citocromo C y escisión de procaspasa 8⁹⁹. De la misma manera, la lesión de las neuronas de la corteza visual en desarrollo conlleva un fenómeno similar de muerte celular en las neuronas del tálamo debido a privación de estímulo en el destino. Otra área de vulnerabilidad selectiva la componen las neuronas de proyección del estriatum que no expresan n-NOS (óxido nítrico sintasa). Estas neuronas se encuentran cercanas a otras interneuronas estriatales que sí expresan n-Nos. Ante un insulto hipóxico se produce la activación de n-NOS mediada por la activación de receptores NMDA y por la entrada de calcio (las células en desarrollo del estriatum son ricas en receptor NMDA), lo que dará lugar a la sobreproducción de óxido nítrico que dará lugar a peroxinitrito y a otros radicales libres, responsables de la lesión de las neuronas de proyecciones estriatales que se encuentran adyacentes. Se están llevando a cabo estudios con antagonistas selectivos de n-NOS como mecanismo de neuroprotección frente a la hipoxia-isquemia⁹⁹.

I.6. FUNCIONES VISUOESPACIALES.

1.6.1 Bases anatómicas y fisiológicas de las funciones visuoespaciales.

Los procesos visuoespaciales se refieren a las funciones superiores encargadas de percibir el espacio y orientar y dirigir nuestras acciones a través de éste de una manera física o imaginaria. Este grupo de funciones ejecutivas incluyen funciones como la localización espacial de los objetos y del campo visual, la planificación espacial, la memoria de trabajo espacial, la atención espacial, la coordinación visuomotora y visuoconstructiva y la discriminación atencional de los objetos y en ellas están implicadas múltiples áreas cerebrales que conforman una compleja red neuronal que interconecta entre sí áreas sensoriales, con áreas suplementarias y de asociación, áreas implicadas en el control atencional y en el control de los movimientos¹⁰³⁻¹⁰⁵.

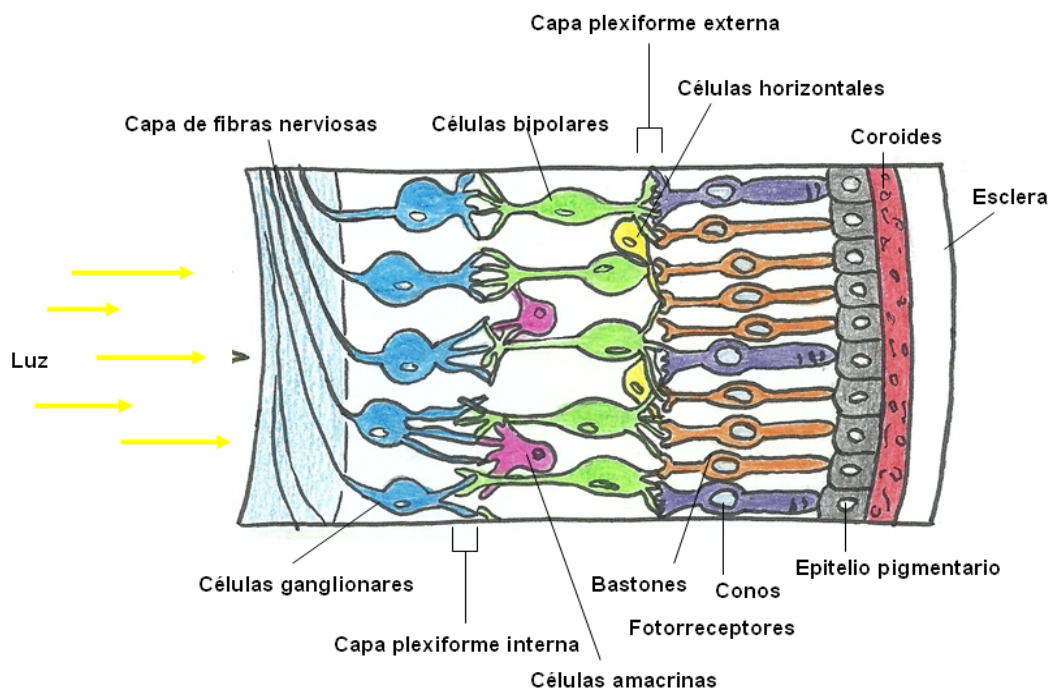


Imagen 6. Esquema de las diferentes capas de la retina.

Cuando un objeto se presenta en el campo visual, los estímulos luminosos inciden en la retina (proyectando la imagen de una manera invertida) e hiperpolarizan la membrana de los fotorreceptores que tras varias sinapsis transmitirán la información visual a las células ganglionares de la retina cuyos axones conforman los nervios ópticos. La información del campo visual va a ser vehiculizada hasta la corteza visual primaria a través de toda la vía visual que va a mantener una minuciosa organización retinotópica en todas las estaciones de paso. La mayoría de los axones procedentes de la retina nasal van a cruzarse al lado contralateral conformando el quiasma óptico.

Desde aquí la información camina a través de las cintillas ópticas hasta el tálamo, donde sinaptan con las neuronas del ganglio geniculado lateral, para posteriormente seguir su camino por las radiaciones ópticas a través de la cápsula blanca interna, hasta la corteza occipital estriada (corteza visual primaria, V1 o área 17 de Broadman). Esta vía es la denominada vía visual genículo estriatal y es necesaria en la percepción visual consciente^{103; 105}.

Las fibras que no siguen el camino directo hacia el tálamo, van a interconectar con otras áreas cerebrales como el hipotálamo, el colículo superior, la región pretectal y el tegmentum. Estas vías extrageniculadas tienen múltiples funciones como la regulación de los ritmos circadiano y de los ciclos luz-oscuridad, reflejos de orientación de la mirada, reflejo fotomotor y de acomodación y control motor ocular¹⁰³.

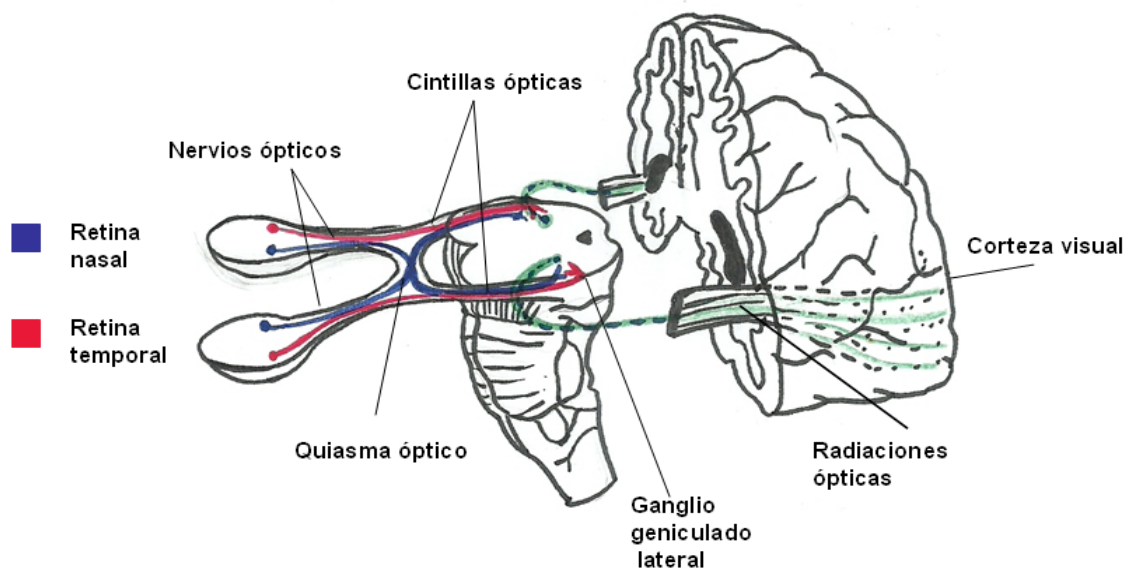


Imagen 7. Esquema de vía visual genículo estriatal. Adaptado de Dr. Andrés Rivero, Universidad del Mar.

La corteza visual primaria se sitúa en el lóbulo occipital a ambos lados de la cisura calcarían. Se trata de una corteza granular con un marcado desarrollo de la capa IV que se subdivide en varias subcapas (IVA, IVB, IVC), siendo la capa IVB una capa que presenta una banda intensamente mielinizada que corresponde a la estría de Gennari que da nombre al tipo de corteza (corteza estriada)^{103; 105}. A la corteza visual primaria llega la información de los puntos correspondientes del campo visual de ambos ojos y esta información se va organizando en diferentes zonas con una disposición alternante en la capa IV formando las denominadas bandas de dominancia ocular^{103; 105}. Además

de la corteza visual primaria, existen más de 25 áreas cerebrales implicadas en los procesos visuales. Alrededor de la corteza visual primaria se encuentran las áreas visuales extraestriadas (que se denominan V2, V3, V4, V5 en función de su cercanía al área V1) que se extienden desde la corteza occipital hacia la corteza parietal y temporal y que son fundamentales en el procesamiento de la información visual a nivel cortical (áreas 18, 19, 7, 20 y 21 de Brodman)^{104; 105}. Diferentes investigaciones con RM funcional, DTI y PET demuestran que las diferentes áreas de la corteza extraestriada procesan diferentes atributos de la información visual, de tal manera que por ejemplo la corteza V3 está muy relacionada con el procesamiento de las formas dinámicas, V4 con el color y las formas y V5 con el movimiento y la localización en el espacio¹⁰⁵⁻¹⁰⁷.

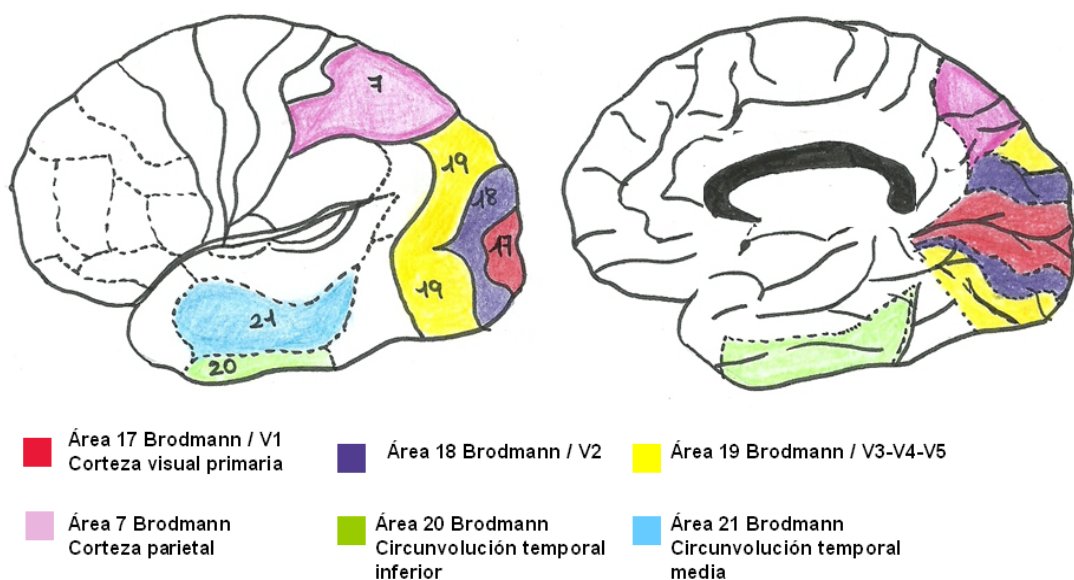


Imagen 8. Áreas cerebrales implicadas en la visión. Corteza visual primaria (V1), secundaria (V2), terciaria (V3, V4, V5) y áreas de asociación parietal y temporal.

Las diferentes características bioquímicas e histológicas de las corteza estriada y extraestriada tiene una relación muy directa con cómo se procesan estas partes de la información visual¹⁰³. En la vía visual existen diferentes canales de procesamiento de la información visual que son fundamentalmente el canal magnocelular y el canal parvocelular, existiendo un tercer canal accesorio que es el canal koniocelular. En el primero se procesa la información referente al movimiento, la localización en el espacio y las relaciones espaciales de los objetos, el canal parvocelular se encarga de procesar las características de los objetos como el color, la forma y el canal koniocelular de

atributos relacionados con el color. De esta manera, existen dos vías fundamentales implicadas en el procesamiento de los estímulos visuales la ruta dorsal que se dirige al lóbulo parietal (canal magnocelular) y la ventral que se dirige hacia el lóbulo temporal (canal parvocelular)^{103; 105}. La información procedente de la corteza visual primaria fluye bidireccionalmente por ambas rutas de procesamiento de la información visual, y ambas rutas ventral y dorsal están interconectadas entre sí y con otras áreas cerebrales, lo que es necesario en la integración de todos los componentes de la información visual¹⁰⁴. La ruta cortical dorsal es, como hemos comentado anteriormente la encargada del análisis de la localización de los objetos y de su movimiento en el espacio visual, además se ha demostrado que la corteza parietal posterior está implicada en el reconocimiento espacial^{106; 108-110}. En la retina, existe un tipo de célula ganglionar denominada magnocélulas, (células alfa o células Y) que van a proyectar su información a las capas 1 y 2 del núcleo geniculado lateral, también denominadas capas magnocelulares y de aquí van a continuar una estricta organización topográfica hacia V1. Estas fibras llegarán a la capa IVC-alfa de V1 y mediante conexiones intrínsecas alcanzarán la capa IVB. Desde aquí la información llegará a V2, en concreto a unas áreas ricas en citocromo oxidasa, para posteriormente alcanzar la región MT (middle temporal) o V5. Las fibras abandonan V5 para sinaptar en el área del surco temporal o MST y desde aquí llegarán a la corteza parietal posterior^{103; 105}. En cada una de estas estaciones se produce un procesamiento de la información visual y se llevan a cabo múltiples conexiones corticocorticales, con los otros canales de procesamiento visual, con V1 y con cortezas de asociación¹⁰⁴.

Todavía no se conocen con claridad cuáles son las áreas donde se produce la integración de toda la información del mundo visual para que el individuo tenga una percepción unitaria de la información sensorial visual. Parece que en este proceso son parte fundamental las conexiones recíprocas existentes con las áreas de asociación temporal y parietal donde es posible integrar la información sensorial, las conexiones con la corteza prefrontal encargada de la planificación y organización de las actuaciones del individuo así como las conexiones subcorticales, con el tálamo (núcleo pulvinar y núcleos dorsales mediales), los núcleos grises de la base y el cerebelo a través de los núcleos del puente^{105; 110; 111}.

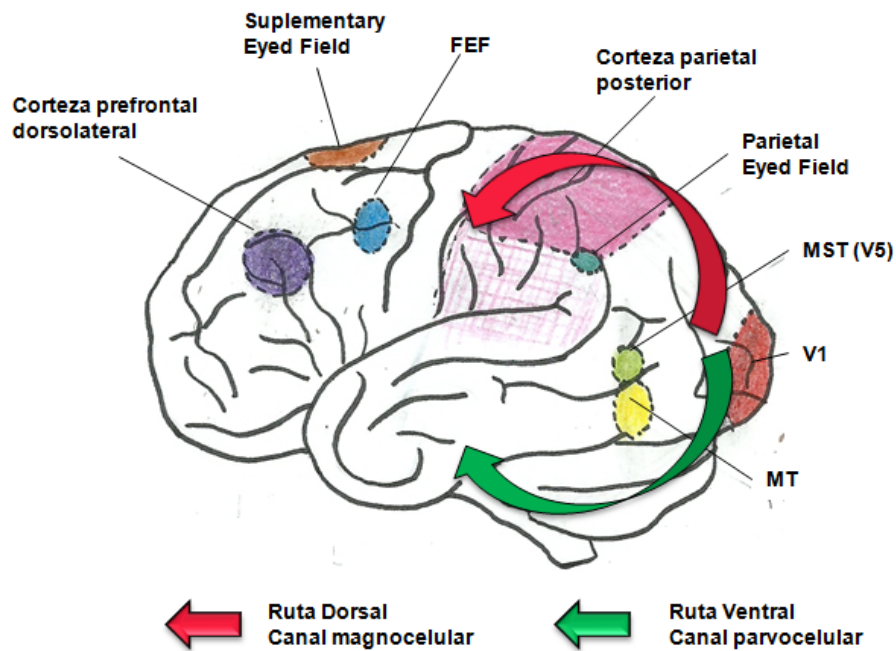


Imagen 9. Áreas cerebrales implicadas en el procesamiento de la información visual. Rutas ventral y dorsal del procesamiento visual. FEF: frontal eyed field (campo visual frontal), MST: área del surco temporal MT: región middle temporal, V1: corteza visual primaria.

La corteza parietal posterior podría también ser un lugar de unión de la información procedente de ambas rutas ventral y dorsal^{106; 109}. Otras regiones importantes en la integración de la información visual son el núcleo pulvinar y los núcleos dorsales mediales del tálamo. Mientras el núcleo pulvinar manda aferencias a la corteza de asociación parietal, los núcleos dorsales mediales la mandan a la corteza de asociación frontal. De esta manera el tálamo pone en contacto diferentes áreas corticales, transmitiendo información sensorial que ya ha sido procesada en áreas corticales primarias a las cortezas de asociación creando un circuito de retroalimentación cortical⁹⁸:

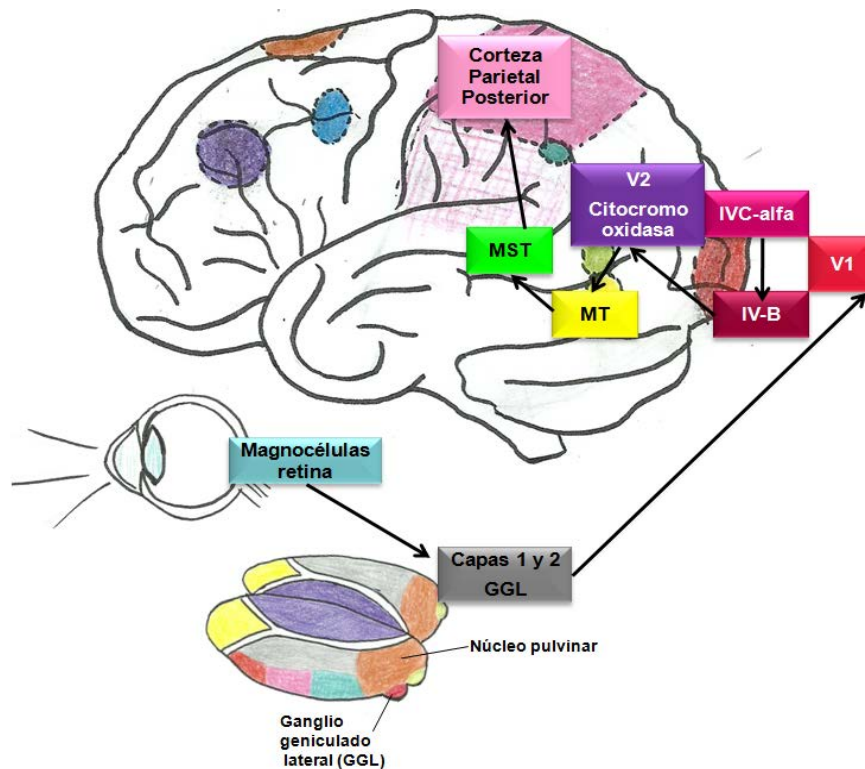


Imagen 10. Canal magnocelular, ruta dorsal del procesamiento de la información visual.

De especial relevancia dentro de la ruta dorsal de procesamiento de la información visual y por lo tanto, importante para conocer el funcionamiento de las funciones visuoespaciales, son las conexiones de las cortezas que conforman esta ruta con las cortezas de asociación parietal y con la corteza frontal, encargadas del control y organización de los movimientos oculares en el espacio visual. Estas conexiones con la corteza frontal y prefrontal y con las cortezas de asociación parietales, son muy importantes en los procesos de atención visual^{104; 105}. Diferentes estudios con modernas técnicas de neuroimagen han permitido mostrar cual es el patrón de conexión cerebral cuando al sujeto se le somete a diferentes estímulos visuales en diferentes localizaciones del campo visual, en tareas en las que está implicada la atención visual y la discriminación espacial de los objetos^{107; 111; 112}. Según se ha visto en estos estudios y en los realizados en los pacientes con daño cerebral, parece que existe una dominancia cerebral derecha para la atención espacial¹¹² y que las áreas implicadas en estos procesos, constituyendo la red de conexiones fronto parietal^{107; 112; 113}. En esta red participan diferentes áreas cerebrales como la corteza parietal superior, el surco intraparietal, la corteza parietal posterior, el campo visual frontal (frontal eyed fields), el área suplementaria del campo visual frontal (supplementary eyed field), la corteza precentral, y el surco frontal inferior^{104; 105}. Todavía no se conoce como la red

frontoparietal controla la asignación de la atención a través del campo visual, surgiendo en este sentido un amplio campo de investigación. En esta línea el estudio de Shomstein y colaboradores mediante técnicas de RM funcional y monitorización electroencefalográfica demuestran que la activación de la red fronto-parietal ante una señal de cambio de atención comienza en el córtex frontal, se propaga al córtex parietal y finalmente pasa la corteza visual estriada y extraestriada¹¹³. Otros estudios como el de Gillebert y colaboradores se han centrado en demostrar, a raíz de los hallazgos encontrados en pacientes con lesiones isquémicas localizadas en el surco intraparietal, la existencia de una compleja organización retinotópica en diferentes áreas en la región posterior del surco intraparietal, vinculada a la existente en el córtex visual y que sería muy sensible a la dirección de la atención visual¹⁰⁶. En cualquier caso, aún estamos lejos de comprender los mecanismos íntimos que rigen los procesos visuoespaciales y de atención visual.

1.6.2 Lesión cerebral y funciones visuoespaciales.

Gran parte del conocimiento sobre el funcionamiento y organización cerebrales se debe a la descripción de las alteraciones presentes en pacientes con lesiones cerebrales concretas.

En lo que se refiere a las funciones visuoespaciales, las investigaciones en pacientes con lesión isquémica del lóbulo parietal, han permitido crear diferentes teorías acerca del funcionamiento de las funciones visuoespaciales, la atención visual y la dominancia cerebral^{104; 106; 109; 112}.

-Negligencia unilateral y extinción visual: ^{104; 112}

Los sujetos que han sufrido un ictus unilateral que afecta al lóbulo parietal manifiestan dos fenómenos denominados negligencia visual y extinción visual. La negligencia visual o inatención visuo-espacial unilateral fue descrita por primera vez por el neurólogo británico W.R. Brain en 1941, consiste en un fallo en la percepción del campo visual del lado contralateral a la lesión cerebral lo que hace que los sujetos no sean capaces de atender ni responder a estímulos procedentes de ese hemisferio, en ausencia de un fallo sensorial, sensitivo o motor. Suele ser secundario a lesiones en el lóbulo parietal derecho, lo que hace que los pacientes ignoren la mitad izquierda de los objetos y del espacio, incluso la mitad izquierda de su cuerpo. La extinción visual contralateral es un fenómeno ligado a la negligencia visual y que también aparece con mayor frecuencia en

lesiones derechas. En este caso los sujetos son capaces de percibir los objetos que se muestran en la zona del espacio visual percibida por el lado lesionado, pero sólo cuando el estímulo se presenta de manera aislada, de manera que si presentamos de manera concomitante un segundo objeto en el lado ipsilateral a la lesión, el individuo únicamente es capaz de percibir el objeto situado en el mismo lado de la lesión e ignora el objeto situado en el lado contralateral. El hecho de que estos trastornos aparezcan de forma más frecuente en las lesiones derechas que en las izquierdas, hizo que se postularan diferentes teorías acerca del funcionamiento cerebral en estas tareas que explicara la dominancia derecha de las funciones visuoespaciales. Una de las teorías es la postulada por Heilman and Van Den Abell en 1980 denominada “teoría hemiespacial”. En este modelo cada hemisferio cerebral procesa la información procedente del espacio visual contralateral, pero el hemisferio derecho además procesa parte de la información visual procedente del espacio visual ipsilateral. Otro de los modelos es el modelo del sesgo atencional de Kinsbourne o teoría de la competición interhemisférica descrito por este autor en 1977. Según este modelo cada hemisferio cerebral tiene un procesador atencional que controla el hemicampo contralateral y que está inhibido por el hemisferio opuesto. El gradiente atencional sería mayor para el hemisferio izquierdo por lo que después de una lesión en el hemisferio derecho se produce una desviación de la atención visual hacia el lado derecho. Es decir cada hemisferio trata de manejar la orientación de la atención hacia el espacio contralateral generando un sesgo atencional contralateral. Lesiones más pequeñas que pueden hacer variar el grado de activación o inhibición de un hemisferio con respecto al otro, daría lugar a sesgos más modestos.

-Simultagnosia, ataxia óptica y apraxia ocular.¹⁰⁴

Lesiones de la corteza parietal más mediales y dorsales, dan lugar a una triada de signos descrita por Balint que son la simultagnosia o incapacidad para percibir como un todo todas las partes de una escena visual compleja, la ataxia óptica por la cual los sujetos presentan dificultades para realizar adecuadamente movimientos con las extremidades en el hemicampo visual contralateral al lado de la lesión, cometiendo en su ejecución problemas de direccionalidad y orientación de los movimientos que hacen que no alcancen su objetivo y la apraxia ocular que es la dificultad para realizar un barrido ocular voluntario de una escena visual. Estas alteraciones aparecen en ausencia de lesiones cerebelosas, sensoriales y motoras, además la ataxia óptica y la apraxia ocular remiten cuando los movimientos son guiados con un estímulo no visual. Por lo tanto el lóbulo parietal interviene en la construcción del marco visual que va a guiar nuestras acciones y nuestros movimientos.

-Leucomalacia periventricular (LMPV), lesión focal sustancia blanca:

La LMPV como hemos comentado anteriormente es una de las lesiones típicas del paciente pretérmino, objetivo de nuestro estudio, en el que se produce una necrosis bilateral de la sustancia blanca periventricular localizada en la región del trigono y astas occipitales pudiéndose extender anteriormente hacia el cuerpo y astas frontales ventriculares. No es de extrañar por lo tanto que el paciente prematuro con este tipo de lesión, desarrolle dificultades en las funciones visuoespaciales y atencionales, debido a lesión de la sustancia blanca parieto-occipital, las radiaciones ópticas y la radiación talámica posterior, así como secundarias a lesión de la red de atención visual posterior en la que está implicado el núcleo pulvinar del tálamo, que también se ha visto afectado en los pacientes como LMPV^{12; 98; 114}. Las alteraciones visuoespaciales secundarias a LMPV se comentarán más ampliamente en el siguiente apartado relativo a las funciones visuoespaciales del niño pretérmino.

-Lesión cerebelosa: cerebelitis.

Son bien conocidas las funciones cognitivas del cerebelo. Entre ellas el cerebelo tiene la función de modular la conducta, lenguaje y parece que interviene en los procesos de atención visual^{96; 97; 115}. Diferentes publicaciones han descrito alteraciones visuoespaciales en pacientes que han sufrido una cerebelitis o una lesión cerebelosa, especialmente cuando la lesión se localiza en el lóbulo posterior derecho y/o en el vermis cerebeloso^{92; 95; 96}. Otros trabajos basados en neuroimagen funcional y en el uso de estimulación magnética transcraneal, como el realizado por Arasanz y colaboradores, ponen de manifiesto la contribución del cerebelo en los procesos de atención visual rápida, así como sus conexiones con las rutas de procesamiento de la vía visual^{92; 97}.

-Síndrome de Williams:¹¹⁶

El síndrome de Williams es un raro trastorno genético secundario a una delección del brazo largo del cromosoma 7 (7q11.23) que se caracteriza por presentar un fenotipo característico (cara de duende o de elfo), cardiopatía congénita, hipercalcemia, retraso intelectual con mayor afectación en áreas cognitivas concretas siendo característica la afectación de las funciones visuoespaciales con dificultades en la copia de dibujos, construcciones y tareas motoras que impliquen la visión espacial como subir y bajar escaleras, cruzar calles u orientación en un espacio. Sin embargo presentan una gran fluencia verbal y un desarrollado sentido musical. No se conocen con certeza los mecanismos neurofisiológicos que llevan a estas anomalías en los pacientes con síndrome de William, pero parece que la base es un anormal desarrollo de la red neuronal occipito-parietal y de sus conexiones con el lóbulo frontal secundaria a su

anomalía genética y en parte influida por una mayor incidencia de problemas oculares como estrabismo y ambliopía que dificultan el desarrollo de la visión estereoscópica, necesaria en los procesos visuoespaciales

1.6.3 Funciones visuoespaciales en el prematuro

Como se comentó en el apartado anterior, las funciones ejecutivas se ven alteradas en los niños y adolescentes que nacieron prematuramente. Una de las funciones más afectadas en todos los grupos de edad son las funciones visuoespaciales (memoria de trabajo espacial, planificación espacial, coordinación visuomotora)¹.

La función visual es una de las funciones que más pronto comienza a desarrollarse en el niño y cada una de sus fases marca una serie de hitos durante el primer año de vida que van a ser el reflejo de la maduración de diferentes redes neuronales y áreas cerebrales. Además estas funciones son la base para el desarrollo de habilidades sensorio-motoras y cognitivas que pueden ser evaluadas en los primeros años de vida¹. Cada una de estas fases del desarrollo de las rutas de procesamiento visual puede verse alterada en el niño prematuro, pero para detectar estas anomalías debemos conocer antes como es el desarrollo normal de las funciones visuales desde el nacimiento.

-Desarrollo de las funciones visuales:

El recién nacido (RN) tiene una conducta visual limitada. Desde el nacimiento es capaz de realizar movimientos oculares sacádicos imprecisos acompañados de movimiento de giro de la cabeza con el fin de seguir estímulos visuales de alto contraste (diana, ojo de buey, caras). En este proceso interviene un sistema subcortical guiado por el colicuo superior que solo funciona bien cuando no existe otro estímulo que capte la atención del RN y que compita por ella. Es un sistema no específico de alerta que le permite orientarse, como ocurre con los estímulos auditivos desde las primeras horas de vida¹.

A partir del primer mes de vida se van a poner en funcionamiento de forma secuencial diferentes canales de procesamiento de la información visual. Entre las 3 semanas y los 3 meses de edad, se va a desarrollar la capacidad cortical de orientación de los objetos dependiendo de la orientación témporo espacial de los estímulos, mientras que la orientación del movimiento aparece entre los 2-3 meses y la visión binocular y visión estereoscópica en profundidad entre los 4-5 meses de edad. Estudios neurofisiológicos y conductuales realizados en lactantes, demuestran que la ruta ventral del procesamiento visual comienza su desarrollo y diferenciación en V1 durante el primer

meses de vida y que lo hace antes que la ruta dorsal¹. Por el contrario, en un segundo estadio de desarrollo en la corteza extraestriada el procesamiento global del movimiento (ruta dorsal) va a aparecer de forma más precoz (3 meses) que el procesamiento global de la forma (ruta ventral 4-6 meses)¹.

Los mecanismos de integración de la información visual procesada en ambas rutas ventral y dorsal se irán desarrollando de forma progresiva en el niño de manera que pueda crear una representación interna de todas las características del objeto y del entorno. Parece que el reconocimiento de caras, presente de alguna manera en el recién nacido (seguimiento de caras o de figuras con forma de cara) inicialmente estaría mediado por redes de procesamiento subcorticales, para posteriormente desarrollar a los pocos meses de vida, redes corticales más complejas que permiten el reconocimiento facial con una mayor sensibilidad¹.

Estas redes neuronales van a interactuar con otras redes encargadas de la atención selectiva. El cambio de atención de un estímulo central a otro estímulo nuevo periférico, requiere la integración de las redes visuales corticales y las subcorticales mediadas por el colículo superior. Este proceso aparece entre los 3-4 meses de vida. El desarrollo de las funciones visuoespaciales en el niño permite que inicialmente el niño responda a los estímulos mediante seguimiento visual acompañado de movimiento cefálico, posteriormente se acompañe de movimientos de prensión o de alcance del objeto y por último intente explorar los objetos con maniobras que requieran el movimiento y la locomoción. Esto requiere la maduración de ambos sistemas: el sistema de atención visual y el sistema visuomotor¹. Por otra parte, la capacidad de memoria de trabajo visual se desarrolla desde la infancia hasta los primeros años de la edad adulta y su incremento sigue un curso lineal desde los 6 años hasta al menos los 16 años de edad¹¹¹.

El desarrollo de las funciones visuales en los niños prematuros se puede ver alterado desde el primer momento y en las diferentes etapas del desarrollo como muestran los estudios publicados al respecto^{1; 4; 96; 117-119}. Por su parte Atkinson y colaboradores realizaron diferentes estudios en cohortes de niños prematuros a diferentes edades con la intención de evaluar la capacidad cognitiva visual y el desarrollo de las funciones visuales corticales en comparación con otras funciones cognitivas y con niños nacidos a término, estratificando el grado de desarrollo en función del grado de lesión de SB mostrado en las pruebas de neuroimagen¹. En un primer estudio realizado en lactantes pequeños, valoraron la maduración de la respuesta de corteza visual primaria ante un estímulo visual medido mediante potenciales evocados relacionados con eventos (VERP) y el test de desviación de la fijación de la mirada y lo correlacionaron con el

grado de lesión de SB, y con los resultados de los test cognitivos realizados a los dos años en estos mismos niños. Se vio que los niños con mayor lesión de SB tenían mayores problemas de fijación y menor respuesta de los VERP y además esto se correlacionaba con menores puntuaciones en los test cognitivos. El segundo estudio realizado en niños prematuros entre los 2 y los 5 meses de edad corregida, pretendía valorar el desarrollo de las rutas ventral y dorsal de procesamiento en la corteza extra estriada mediante test que valoran la orientación y el movimiento de los objetos. Se vio que en el grupo de pacientes prematuros existía un retraso en la respuesta ante estímulos de movimiento y no de orientación en comparación con el grupo de niños termino, incluso en niños sin aparentes lesiones en las pruebas de neuroimagen o con lesiones leves, lo que demuestra que en el paciente prematuro existe una vulnerabilidad selectiva de las áreas que forman parte de la ruta dorsal de procesamiento visual¹. Otros estudios realizados en niños preescolares y escolares en los que también se realizaron otros test cognitivos además de la evaluación de las funciones visuales (lenguaje, atención, atención visual, coordinación motora), demuestran que estos niños presentaban dificultades en las tareas que implicaban a las funciones visuoespaciales, la atención selectiva, y el control ejecutivo en las que está implicada la ruta dorsal de procesamiento visual además de otras áreas como el lóbulo frontal (red fronto parieto occipital) y el hipocampo (en tareas que impliquen además localización)^{5; 8; 112; 117; 118; 120}.

La principal razón de esta susceptibilidad de las funciones visuoespaciales viene dada por las características y la distribución de las lesiones cerebrales típicas del cerebro inmaduro. Como ya se ha comentado las principales lesiones asociadas a la prematuridad van a producir necrosis y gliosis de la sustancia blanca periventricular y de forma secundaria, lesión de la sustancia gris y anomalías del desarrollo cerebral y de las redes neuronales^{12; 98; 121}.

Las áreas de SB más afectadas en la LMPV, son precisamente las regiones parieto occipitales con afectación de las radiaciones ópticas en cerca del 100% de los casos. De forma secundaria en estos niños existe lesión en el tálamo, región muy implicada en el procesamiento visual^{12; 98}. El daño en el tálamo del prematuro está presente en el 59% de los pacientes en estudios postmortem, mientras que los estudios de neuroimagen muestran una reducción del tamaño del tálamo en los niños con LMPV que es proporcional al grado de la misma. La lesión talámica es un reflejo de la degeneración walleriana que se produce secundariamente al daño axonal y a la hipomielinización de las fibras aferentes y eferentes que conectan el tálamo y la corteza parieto-occipital. De entre todos los núcleos talámicos, el pulvinar es el que se ve más afectado y va a dar lugar a alteración de la red cognitiva visuoespacial ya que es un

componente crítico de la red parieto cortico subcortical que media la atención visual y la integración visuoespacial llamada: red de atención visual posterior^{12; 98; 114}.

Aunque de forma secundaria, otros estudios realizados en paciente prematuros muestran asociados a la disfunción visuoespacial dificultades visuales específicas de la ruta ventral del procesamiento visual⁸. La alteración en las dos rutas de procesamiento visual, nos sugiere que también puedan existir alteraciones en las regiones encargadas de integrar toda la información visual.

Estos estudios y otros, demuestran que los pacientes prematuros tienen una vulnerabilidad selectiva en las tareas visuoespaciales y atencionales^{1; 4; 8; 12; 114}. Aunque la mayoría de estas alteraciones no son graves, pueden suponer problemas de aprendizaje y adaptación en el niño prematuro. Estas alteraciones perduran en la adolescencia y en la vida adulta y son más acusadas a mayor grado de lesión de la SB^{25; 26; 90; 93; 122-126}.

Sin embargo la disfunción generada por la lesión en el cerebro en desarrollo no es estática y va modelándose de forma continua en función de los factores que la rodean (estimulación precoz, cuidados centrados en el desarrollo, nivel educativo materno y otros factores ambientales además de factores genéticos...) de manera que los niños prematuros pueden desarrollar sistemas y redes neuronales alternativos para el procesamiento de la información visual siempre que los estímulos sean los adecuado^{8; 29; 32; 72; 79; 80; 82; 86; 127}. Además muchas otras funciones cognitivas persisten normales en la adolescencia y vida adulta lo que nos da una idea de la capacidad de plasticidad neuronal y de creación de nuevos circuitos neuronales capaces de normalizar estas tareas supliendo los circuitos dañados^{8; 67; 68; 76; 128}.

II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Diferentes estudios muestran que los niños prematuros obtienen menores puntuaciones en los test que valoran las funciones cognitivas^{6; 124; 129-133}.

Entre las funciones cognitivas, la memoria de trabajo y los procesos visuoespaciales son de las funciones ejecutivas más afectadas en este grupo de pacientes^{4; 7; 96; 117; 118}.

El estudio está encaminado a detectar precozmente estas alteraciones con la realización de varios test validados que son fáciles y rápidos de aplicar en la consulta del neuropediatra, así como comprobar si existen diferencias con respecto a un grupo de niños no prematuros de la misma edad.

Por otra parte, se pretende detectar cuales son los factores que pueden estar más implicados en el desarrollo de las funciones visuoespaciales así como los factores de riesgo para un peor pronóstico en el desarrollo de las mismas.

Si conseguimos nuestros objetivos, se podrá realizar una escala pronóstica del desarrollo de las funciones visuoespaciales de tal manera que en aquellos niños con mayor riesgo se podrá realizar un estudio neuropsicológico completo de forma precoz para atender y llevar a cabo estrategias de aprendizaje adaptadas a sus capacidades de manera que podamos mejorar su rendimiento académico y personal.

II.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar las funciones visuoespaciales en niños que fueron prematuros comparativamente con un grupo de niños de la misma edad sin antecedentes de prematuridad.

II.2. OBJETIVO SECUNDARIO

Investigar qué factores pre y/o perinatales pueden interferir en la maduración de las funciones visuoespaciales a largo plazo en los niños prematuros.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

III. MATERIAL Y METODOS

III.1. DISEÑO

Se trata de un estudio descriptivo y analítico de casos y controles.

Se ha dividido la población de estudio en dos grupos:

-El primer grupo ha incluido a niños en edad escolar con antecedentes de prematuridad que cumplieran los criterios de inclusión.

-El segundo grupo a niños en edad escolar sin antecedentes de prematuridad y sin antecedentes de patología neurológica relevante.

En ambos grupos se ha realizado a cada uno de los pacientes una entrevista e historia clínica completas, exploración neurológica, y además todos han realizado los test diagnósticos que se muestran en los siguientes apartados. Posteriormente se han analizado las variables que se definen más abajo.

III.2. POBLACIÓN DIANA:

Niños en edad escolar con antecedentes de prematuridad.

III.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO:

Niños entre 5 y 11 años de edad con antecedentes de prematuridad, seguidos en la consulta de Neuropediatría del Hospital Gregorio Marañón y niños de la misma edad que nacieron a término, sin patología neurológica seguidos en otras consultas del mismo hospital o procedentes de un colegio ordinario, elegidos al azar.

III.4. ÁMBITO Y PERIODO DE ESTUDIO:

El estudio de los pacientes se ha llevado a cabo en el Hospital Gregorio Marañón durante finales del año 2013 hasta mediados del año 2014 y posteriormente se ha realizado el estudio estadístico de los datos obtenidos.

III.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Se han incluido en el grupo de estudio:

- Niños con edades comprendidas entre 5 y 11 años ambas inclusive.
- Con antecedente de prematuridad: nacidos entre las 24 y las 36 semanas de edad gestacional.
- Que no presentan déficits sensoriales (déficit visual o auditivo moderado-grave) que impidan la realización de los test.
- Sin afectación motora moderada-grave de miembro superior que dificulte o imposibilite la realización de los test (paresia o plejias, distonía y otros trastornos del movimiento que impidan la grafía).
- Niños sin retraso cognitivo (no han quedado excluidos del estudio los niños con capacidad cognitiva límite).

Se han incluido en el grupo control:

- Niños en edad escolar: entre 5 y 11 años ambas inclusive.
- Nacidos posteriormente a las 37 semanas de edad gestacional.
- Sin antecedentes neurológicos de interés y con exploración neurológica normal.
- Que no presentan déficits sensoriales (déficit visual o auditivo moderado-grave) que impidan la realización de los test.
- Sin afectación motora moderada-grave de miembro superior que dificulte o imposibilite la realización de los test (paresia o plejias, distonía y otros trastornos del movimiento que impidan la grafía).
- Niños sin retraso cognitivo (no han quedado excluidos del estudio los niños con capacidad cognitiva límite).

III.6. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se han excluido del estudio a aquellos pacientes que no cumplían los criterios de inclusión o que presentaban anomalías congénitas mayores o cromosomopatías o cualquier dato clínico que sugiere cuadros sindrómicos conocidos que cursen con afectación neurológica.

Asimismo, se han excluido a aquéllos paciente cuyos padres/tutores no han consentido en la realización del estudio y aquellos niños que no han querido colaborar en la realización de los test.

III.7. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

La selección de la muestra se ha realizado mediante revisión de historias clínicas de pacientes nacidos en el hospital con antecedentes de prematuridad que presentaban una edad comprendida entre los 5 y los 11 años en el momento del inicio del estudio, contactando vía telefónica para concertar una cita. También se han reclutado pacientes procedentes de la consulta de neuropediatría y neonatología de forma que han sido incluidos todos los niños que cumplían los criterios de inclusión y que no cumplían ningún criterio de exclusión a partir de la fecha de inicio del estudio (Diciembre 2013). Para la obtención del grupo control se han seleccionado aquellos pacientes en seguimiento en otras consultas del hospital (diferentes a neuropediatría, psiquiatría infantil, dismorfología o neonatología) así como pacientes procedentes de un colegio de educación infantil-primaria elegido al azar que cumplían los criterios de inclusión y que no cumplían los criterios de exclusión establecidos.

III.8. TAMAÑO MUESTRAL

Para un nivel de confianza del 99% y una potencia del 90%, siendo la diferencia de media del coeficiente grafomotor mínima a detectar de 10 puntos entre el grupo de estudio y el grupo control con una desviación típica de 15, el tamaño muestral calculado como requerido en el estudio ha sido de 36 niños en el grupo de estudio y 36 en el grupo control. Contando con un porcentaje de pérdidas del 10% el tamaño muestral final que hemos considerado ha sido de como mínimo 40 niños en cada grupo.

III.9. VARIABLES DE ESTUDIO

En todos y cada uno de los pacientes se han registrado las variables reflejadas a continuación. La hoja de recogida de datos se muestra en el anexo.

III.9.1. Variables principales dependientes del estudio.

-*Test grafomotor de Pascual*¹³⁴⁻¹³⁶: test que evalúa la madurez para la copia de dibujos en la infancia. Permite valorar de una manera rápida la aptitud grafomotriz que forma parte de funciones ejecutivas como las funciones visuoespaciales y visuoconstructivas, siendo además un aspecto parcial de la inteligencia no ligada al lenguaje. Consiste en la copia de 8 dibujos (un rombo simple, una escalera con peldaños de subida y bajada, el

contorno de una cruz, una flor con ocho pétalos y el tallo con dos hojas, la esfera de un reloj con numeración y agujas que señalan las dos menos cuarto, una casa con fachada frontal y lateral en perspectiva tridimensional, un cubo no transparente en perspectiva tridimensional y una bicicleta). Las puntuaciones máximas y mínimas son 20 y 0 puntos siendo 20 la peor de las puntuaciones posibles y 0 la mejor de las mismas. Cada figura se puntúa en función del tipo de errores de copia tal y como está estandarizado (1 punto error de grafismo, 2 puntos error de distorsión de la forma, siendo la puntuación mayor a 2 en la figuras más complejas en función del grado de distorsión de la figura). Sumando finalmente todos los valores tendremos la puntuación final directa y su comparación con la población normal para la edad (percentil para la edad) y una puntuación final típica en forma de cociente de desviación o cociente grafomotor (CG con valor medio de 100 y desviación típica de 15). Ver anexos.

-*Resultado test inteligencia no verbal Toni 2*¹³⁷: apreciación de la habilidad cognitiva sin influencia del lenguaje. Test que pretende medir la capacidad para resolver problemas con figuras abstractas sin la influencia del lenguaje. Se puede utilizar en sujetos con edades entre 5 y 85 años. Existen dos formas, A y B que son equivalentes, cada una formada por 55 ítems de dificultad creciente. Este test sirve para estimar la aptitud y funcionamiento intelectual e identificar a los individuos con sospecha de deterioro intelectual, sobre todo en aquellos con resultados dudosos por presentar deficiencias motrices o del lenguaje.

- *Escala de inteligencia (coeficiente intelectual CI) WISC- IV, WISC-R*^{138; 139}: En el caso en el que se le haya realizado al niño en algún momento un test de inteligencia se aportarán los resultados del mismo. El WISC-IV evalúa la capacidad cognitiva global y cuatro dominios específicos de inteligencia que permiten un análisis más preciso y profundo de los procesos cognitivos. La estructura de la WISC-IV está formada por 15 pruebas (10 principales y 5 opcionales) mediante las que se obtiene un perfil de puntuaciones escalares, un CI total (CIT) y 4 índices: Comprensión Verbal (CV), Razonamiento Perceptivo (RP), Memoria de Trabajo (MT) y Velocidad de Procesamiento (VP). El WISC-IV permite comparar el rendimiento en los distintos índices y pruebas, detectar puntos fuertes y débiles y realizar un análisis de procesamiento. La información obtenida mediante el WISC-IV es importante para evaluar eficazmente dificultades de aprendizaje, funciones ejecutivas, lesiones cerebrales traumáticas, altas capacidades, discapacidad intelectual y otras alteraciones médicas y neurológicas. Los resultados se darán en forma de cociente (valor medio de 100 y desviación típica de 15).

III.9.2. Variables dependientes secundarias del estudio.

-*Test de Brunet-Lezine a los dos años*^{139; 140}: escala para evaluar el desarrollo psicomotor de la primera infancia. Prueba realizada de rutina a los niños en seguimiento por prematuridad en nuestro hospital a los dos años de vida para evaluar el grado de desarrollo, obteniendo una edad de desarrollo en cuatro áreas: (postural, coordinación oculomotriz, lenguaje y socialización) y un cociente de desarrollo global. Resulta adecuada para la evaluación, seguimiento y elaboración de programas educativos y de estimulación precoz.

III.9.3. Variables independientes del estudio.

-*Peso al nacimiento*: considerado como el peso obtenido justo en el momento del nacimiento y expresado en gramos.

-*Edad*: edad en años en el momento del estudio

-*Edad gestacional*: desde la fecha de última regla, expresada en semanas y días.

-*Sexo*: expresado como varón o mujer.

-*Raza*: expresado como caucásico, asiático, africano, latino.

-*Bajo peso para la edad gestacional*: considerado como peso igual o por debajo del percentil 10 para edad gestacional y sexo. Variable dicotómica con valores sí o no.

-*Embarazo de riesgo*: variable dicotómica si/no. Se considera embarazo de riesgo: Diabetes materna, preeclampsia/eclampsia materna, embarazo múltiple, síndrome Hellp, transfusión feto-fetal, FIV, inseminación artificial, polihidramnios/oligoamnios, amenaza de aborto, amenaza de parto pretérmino, hemorragia 1º, 2º o 3º trimestre, tabaquismo, consumo de drogas durante el embarazo, embarazo no controlado o enfermedad materna.

-*Tipo de parto*: distinguimos entre parto eutócico, instrumental (fórceps, espátulas, ventosa) o cesárea.

-*Factores adversos durante el parto*: variable dicotómica expresada como si/no. Se consideran factores adversos: registro patológico, patología placentaria y/o del cordón, corioamnionitis, riesgo de síndrome de aspiración meconial.

-*Apgar al minuto 1*: puntuación total obtenida de la suma de los valores de los diferentes ítems evaluados en el test de apgar: color de la piel (0 puntos cianosis generalizada, 1 punto cianosis acra, 2 puntos normal) , tono muscular (0 puntos flacidez generalizada, 1 punto extremidades ligeramente flexionadas, 2 puntos movimientos activos), ritmo cardíaco (0 puntos ausencia de latidos, 1 punto menos de 100 latidos por minuto , 2 puntos más de 100 latidos por minuto), reflejos e irritabilidad (0 puntos sin respuesta a estimulación, 1 punto mueca o llanto débil a la estimulación, 2 puntos muecas, tos, llanto vigoroso) y respiración al minuto de vida (0 puntos ausente, 1 punto respiración débil e irregular, 2 puntos respiración fuerte), expresado con valores numéricos discretos que van del 0 al 10, siendo 0 la peor puntuación y 10 la mejor puntuación posible.

-*Apgar al minuto 5*: puntuación total del test de apgar a los 5 minutos de vida expresado con valores numéricos discretos que van del 0 al 10.

-*REA*: tipo de reanimación precisada al nacimiento expresada con números romanos: 0 no precisó reanimación, I aspiración de secreciones, II oxígeno indirecto (o utilización de neopuff sin picos de presión), III ventilación con presión positiva (ventilación con bolsa y mascarilla o con neopuff con picos de presión), IV intubación orotraqueal, V intubación y drogas vasoactivas (adrenalina).

-*pH de cordón*: pH medido al nacimiento en sangre de cordón. Expresado como un dígito con dos decimales.

-*Tiempo de bolsa rota*: minutos transcurridos desde la rotura de la bolsa hasta el parto.

-*Maduración con corticoides*: maduración pulmonar del recién nacido antes del parto, mediante la administración a la madre de dos dosis de corticoides separadas por un mínimo de 12 horas. Se expresará como variable dicotómica con valores sí/no.

-*Días de ingreso en neonatología*: número de días que permanece ingresado en neonatología desde el nacimiento.

-*Días de ingreso en unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN)*: número de días totales que permanece ingresado en cuidados intensivos neonatales desde el nacimiento expresado como valores cuantitativos discretos.

-*Días de ventilación mecánica*: número de días totales de ventilación mecánica que ha precisado el sujeto durante su ingreso en UCIN expresado como valores cuantitativos discretos

- *Pausas de apnea*: pausa respiratoria mayor de 20 segundos de duración acompañada de cambios de la coloración y/o bradicardia menor de 100 latidos por minuto y/o caída de la saturación de oxígeno por debajo de 80%. También aquellas que duran menos de 20 segundos pero tienen caída de la frecuencia cardíaca de al menos 20% de la basal o saturación de oxígeno menor de 80%. Se expresará como variable dicotómica con valores sí/no.

- *Hiperbilirrubinemia*: Valores de bilirrubina total en sangre superiores a los límites establecidos como normales según edad gestacional, peso al nacimiento y días de vida. Se expresará como variable dicotómica con valores sí/no.

-*Anemia*: Concentración de hemoglobina en sangre por debajo de los límites establecidos para la edad del paciente. Puesto que la mayoría de los prematuros tienen algún grado de anemia, se considera aquella que requirió transfusión de hemoderivados o en el contexto de inestabilidad hemodinámica (necesidad de inotrópicos): valores si/no.

-*Hipoglucemia*: considera como cifras de glucosa en sangre menores de 45mg/dl en niños con o sin síntomas asociados. Se expresará como variable dicotómica con valores sí/no.

-*Sepsis*: infección aguda con manifestaciones tóxico-sistémicas, ocasionadas por la invasión y proliferación de bacterias dentro del torrente sanguíneo y en diversos órganos y es demostrada por hemocultivo positivo. En el caso de que la sospecha clínica no se confirme mediante hemocultivo hablamos de sepsis clínica sin confirmación bacteriológica. Se expresará como variable dicotómica con valores sí/no.

-*Persistencia de circulación fetal*: (foramen oval permeable (FOP), ductos arterioso persistente (DAP)). Se expresará como variable dicotómica con valores sí/no.

-*Inestabilidad hemodinámica*: estado en donde el sistema circulatorio del sujeto no puede proporcionar una adecuada perfusión a los tejidos a pesar de los mecanismos fisiológicos de compensación y precisa de medidas externas (volumen, fármacos inotrópicos, ventilación mecánica) para mejorarla. Se expresará como variable dicotómica con valores sí/no.

-*Enterocolitis necrotizante*: Entidad típica del prematuro de origen desconocido en la que se produce una inflamación y posterior necrosis de una parte variable de pared intestinal que puede llegar a perforarse. Se expresará como variable dicotómica con valores sí/no.

-Retinopatía de la prematuridad (ROP): vitreorretinopatía proliferativa periférica que aparece en niños prematuros. Tiene una etiología multifactorial, siendo la inmadurez su principal factor de riesgo. Existen varios estadios que van del 1 (aparición de una línea de demarcación que separa la retina vascular de la avascular) al 5 (desprendimiento de retina total). Las formas moderadas regresan con poca o nula afectación de la función visual, pero las formas más graves pueden provocar pérdida de agudeza visual e incluso ceguera. Se expresará como variable dicotómica con valores sí/no, expresando el estadio en números del 1 al 5 en el que caso de que esté presente.

-Hemorragia intraventricular (HIV): hemorragia de la matriz germinal subependimaria en el cerebro del niño prematuro. Existen dos clasificaciones: Papile (I-IV) y Volpe (I-III y III con infarto hemorrágico periventricular)^{35; 37}.

- Grado I subependimaria: hemorragia de la matriz germinal sin hemorragia intraventricular o esta es mínima (<10 % área ventricular en la proyección parasagital)
- Grado II intraventricular sin dilatación de ventrículos: Intraventricular (10-50% área ventricular en la proyección parasagital)
- Grado III intraventricular con dilatación de ventrículos: Intraventricular (>50% área ventricular en la proyección parasagital).
- Grado IV intraventricular y parenquimatosa: parenquimatosa con extensión del sangrado hacia los ventrículos disecando planos o según Volpe una grado III con infarto hemorrágico periventricular.

Puede ser uni o bilateral con diferente grado de afectación en cada lado. Se expresará como variable dicotómica sí/no, expresando en el caso de que esté presente el grado de afectación según la clasificación expuesta.

-Ventriculomegalia: aumento del tamaño de uno de los ventrículos laterales no debido a un aumento de la presión en el circuito del líquido cefalorraquídeo, presentando un diámetro mayor o igual a 10mm medido en el atrio ventricular. Puede ser uni o bilateral. Se expresará como variable dicotómica con valores sí/no en función de la presencia o ausencia de la misma. En el caso de estar presente se clasificará según sea leve (10-12mm), moderada (13-15mm) o grave (16 o más).

-Hidrocefalia: dilatación patológica del sistema ventricular cerebral secundaria a un aumento de presión generalmente debida a una obstrucción a la normal circulación del

líquido cefalorraquídeo y que genera signos de hipertensión intracraneal. Se expresará como variable dicotómica con valores sí/no.

-*Infarto arterial isquémico*: déficit neurológico focal de comienzo agudo de más de 24 horas de duración con evidencia en la neuroimagen de infarto cerebral, secundario a oclusión del territorio de una arteria intracraneal. Si la clínica dura menos de 24 horas pero hay signos neurorradiológicos de infarto también se considera ictus arterial isquémico. Si no se considera un ataque isquémico transitorio. Se expresará como variable dicotómica con valores sí/no.

-*Infarto hemorrágico*: comienzo agudo de síntomas neurológicos focales que duran más de 24 horas, con evidencia en la imagen de hemorragia intracraneal (parenquimatosa, subaracnoidea e intraventricular) no asociada a infarto isquémico. Se excluyen los infartos hemorrágicos periventriculares asociados a hemorragia intraventricular del prematuro. Se expresará como variable dicotómica con valores sí/no.

-*Trombosis de senos venosos e infarto venoso*: Aparición de forma aguda de síntomas sistémicos o neurológicos focales con evidencia en la neuroimagen de trombosis en venas cerebrales o en senos venosos y que puede determinar la aparición de una hemorragia o un infarto. Se expresará como variable dicotómica con valores sí/no.

- *Leucomalacia periventricular*: lesión isquémica de la sustancia blanca (SB) típica de los recién nacidos pretérminos. La isquemia produce una necrosis bilateral localizada en la región del trígono y astas occipitales o extendiéndose más anteriormente hacia el cuerpo y astas frontales ventriculares. La lesión evoluciona hacia una gliosis residual en esta localización que puede presentar o no áreas de cavitación o quistes (LMPV quística). Se expresará como variable dicotómica con valores sí/no.

-*Exploración neurológica en neonatología*: Hallazgos en la exploración neurológica realizada previa al alta de neonatología. Expresada como normal (cuando no existe ninguna alteración en la exploración), mínimamente alterada (exploración con mínimas alteraciones en el estado de alerta, en el tono muscular por exceso o por defecto, en la motilidad y en los reflejos), muy alterada (disminución clara del nivel de alerta, alteración significativa del tono muscular (hipertonía o hipotonía francas) alteraciones evidentes de la motilidad y/o de los reflejos arcaicos)

-*Crisis epilépticas*: Variable dicotómica con valores sí/ no en función de si el niño tuvo en algún momento crisis epilépticas durante su ingreso en neonatología o durante el primer mes de vida, bien clínicas, bien eléctricas.

-Hallazgos en el MFC: Si el niño tuvo monitorización electroencefalográfica mediante monitor de función cerebral durante su estancia en neonatología, se registrará si el patrón eléctrico fue normal o anormal. En este último caso se registrará si el patrón corresponde a un patrón hipovoltado, hipervoltado, discontinuo, continuo, brote supresión, silente, patrón desestructurado/caótico, presencia de variabilidad y/o crisis eléctricas.

-Hallazgos en el EEG durante el ingreso en neonatología: en el caso en el que se realizara video EEG convencional se registrará si el patrón EEG fue normal o anormal. En este caso se especificará el patrón: continuo, discontinuo, ondas lentas /signos de sufrimiento, ritmos rápidos, actividad desestructurada, actividad epileptiforme generalizada, actividad epileptiforme focal.

-Hallazgos en la ecografía transfontanelar: Variable dicotómica expresada como normal o alterada. En el caso de que la ecografía transfontanelar muestre hallazgos estos se especificarán como: hemorragias intraventriculares (HIV), lesión sugestiva de isquemia focal o difusa, leucomalacia periventricular, ventriculomegalia, agenesia hipogenesia de cuerpo calloso, lesión difusa de sustancia blanca, lesión focal de sustancia blanca, malformaciones del desarrollo cortical, atrofia, anomalías cerebelosas, otras.

-Hallazgos en resonancia magnética cerebral (RM cerebral) durante el periodo de lactante: Variable dicotómica expresada como normal o alterada. En el caso de que aparezcan hallazgos en la RM cerebral se expresarán como: hemorragia intraventricular, infarto hemorrágico periventricular, lesión difusa de sustancia blanca, lesión focal de sustancia blanca, leucomalacia periventricular, leucomalacia periventricular multiquística, encefalopatía hipoxico-isquémica, áreas malacicas o de infarto arterial isquémico, atrofia cerebral, alteración del patrón de sulcación y anomalías del desarrollo cortical, agenesia/hipogenesia de cuerpo calloso, ventriculomegalia, malformaciones vasculares, malformaciones de fosa posterior, otros.

-Antecedentes familiares de enfermedades neurológicas: Variable dicotómica expresada como sí /no. En el caso de que existan antecedentes familiares se especificará cuales: epilepsia, retraso mental, parálisis cerebral, enfermedad neuromuscular, trastorno del movimiento, metabolopatía, cromosomopatía/síndromes genéticos, enfermedad vascular, trastorno del aprendizaje y del lenguaje, trastorno por déficit de atención e hiperactividad y otros trastornos de conducta, otros.

-Exploración neurológica a los dos años: Hallazgos en la exploración neurológica realizada a los dos años de edad gestacional corregida expresada como normal (cuando

no existe ninguna alteración en la exploración), mínimamente alterada (exploración con mínimas alteraciones en el estado de alerta, en el tono muscular por exceso o por defecto, en la motilidad y en los reflejos), muy alterada (disminución clara del nivel de alerta, alteración significativa del tono muscular (hipertonía o hipotonía francas) alteraciones evidentes de la motilidad y/o de los reflejos arcaicos).

-Grado de afectación global motora e intelectual: según la clasificación de Pallás et al¹⁴¹⁻¹⁴³.

- 1: No secuelas;
- 2: Secuelas leves, vida independiente, parálisis cerebral (PCI) leve, coeficiente de desarrollo (CD) 71-80;
- 3: Secuelas moderadas, vida independiente con cuidados, PCI moderada, CD 61-70;
- 4: Secuelas graves, no vida independiente, PCI grave, CD <61.

-Exploración neurológica en el momento del estudio: Hallazgos en la exploración neurológica realizada en el momento en el que se realiza el estudio expresada como normal (cuando no existe ninguna alteración en la exploración), mínimamente alterada (exploración con mínimas alteraciones en el tono muscular por exceso o por defecto, en la motilidad y en los reflejos, en el lenguaje o en la conducta o cognición), muy alterada (alteración clara del nivel de alerta, alteración significativa del tono muscular (hipertonía, o hipotonía francas, espasticidad) alteraciones evidentes de la motilidad y/o de los reflejos, el lenguaje, la conducta o la cognición)

-Grado de afectación motora: en función de si el niño no tiene ninguna afectación motora (normal), dispraxia motora fina, dispraxia motora gruesa, parálisis cerebral (monoparesia, hemiparesia, diplejía espástica). En este último caso se especificará el nivel del I-V según la GMFCS (Gross Motor Function Classification System)¹⁴⁴:

- NIVEL I – Anda sin limitaciones
- NIVEL II – Anda con limitaciones
- NIVEL III – Anda utilizando un dispositivo de movilidad con sujeción manual
- NIVEL IV – Autonomía para la movilidad con limitaciones; puede usar sistemas de propulsión a motor

- NIVEL V – Transportado en una silla de ruedas manual

-*Diagnóstico neurológico*: Si el niño presenta algún diagnóstico neurológico dentro de los que no forman parte de los criterios de exclusión en el estudio, se anotará en alguno de los siguientes grupos: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad, dislexia, dislalias u otros trastornos del lenguaje, trastorno específico del lenguaje, retraso del aprendizaje, retraso madurativo, retraso cognitivo, trastorno global del desarrollo/trastorno del espectro autista, epilepsia, trastorno del movimiento, enfermedad neuromuscular, neuropatía, cefalea, enfermedad vascular, parálisis cerebral, metabolopatía, otros.

-*Afectación neurosensorial leve*: si existen o no, se expresará como variable dicotómica sí/no. En el caso de que estén presentes habrá que especificar si son visuales o auditivas.

- *Hallazgos en resonancia magnética cerebral (RM cerebral) fuera del periodo de lactante*: En el caso en el que se realice una RM cerebral posteriormente al periodo neonatal o de lactante, se expresará como variable dicotómica: normal o alterada. En el caso de que resulte alterada se incluirá en uno de los siguientes grupos: lesión difusa de sustancia blanca, lesión focal de sustancia blanca, leucomalacia periventricular, leucomalacia periventricular multiquística, encefalopatía hipóxico-isquémica, áreas malácicas o de infarto arterial isquémico, atrofia cerebral, alteración del patrón de sulcación y anomalías del desarrollo cortical, agenesia/hipogenesia de cuerpo calloso, lesión talámica, lesión hipocampo, ventriculomegalia, malformaciones vasculares, malformaciones de fosa posterior, otros.

-*Alteraciones en registros EEG posteriores al ingreso en neonatología*: en el caso en el que se realizara video EEG convencional posteriormente se registrará si el patrón EEG fue normal o anormal. En este caso se especificará el patrón: de ondas lentas /signos de sufrimiento, ritmos rápidos, actividad desestructurada, actividad epileptiforme generalizada, actividad epileptiforme focal.

-*Acudió a atención temprana*: Se expresará como variable dicotómica con valores sí/no, y se refiere a si el paciente ha acudido o no ha acudido a algún centro donde impartan estimulación precoz antes o durante el momento del estudio.

-*Apoyo en el colegio*: Se refiere a si el paciente ha requerido o no algún grado de apoyo en el colegio antes o durante el momento del estudio. Se expresará como variable dicotómica con valores sí/no.

-*Logopedia*: Se expresará como variable dicotómica con valores sí/no y se refiere a si el paciente ha recibido en algún momento o no tratamiento logopédico.

-*Curso y rendimiento escolar*: Se anotará el curso que está cursando en el momento del estudio y se clasificará su rendimiento en función de si es bajo (por debajo de dos desviaciones estándar, límite (por debajo de una desviación estándar), normal (según la media más/menos dos desviaciones estándar), alto (por encima de una desviación estándar), muy alto (por encima de dos desviaciones estándar).

-*Nivel socioeconómico de los padres*: expresado como bajo, medio, alto.

III. 10. RECOGIDA DE DATOS

Tras la obtención de consentimiento informado de cada uno de los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión referidos anteriormente, se han recogido las variables referidas en la hoja de recogida de datos que se muestra en los anexos.

La recogida de datos y la realización de los test han sido realizadas por el investigador principal, mientras que la corrección de los mismos ha sido llevada a cabo por 3 sujetos diferentes al investigador principal que no han conocido en ningún momento la procedencia de los test (casos o controles).

III.11. CODIFICACIÓN Y TABULACIÓN

La codificación se ha realizado para todas aquellas variables que han entrado en el análisis como numéricas, en función del tipo. Las variables dicotómicas de presencia/ausencia de la característica como 1=sí, 2=no. Las variables cualitativas de varias categorías en orden ascendente a partir del 1. Las variables cuantitativas en su valor numérico con 2 decimales como máximo.

III.12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los resultados se han introducido en una base de datos Microsoft Excel y se han analizado estadísticamente con el programa IBM SPSS Statistics para Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp. Las variables cuantitativas se han expresado en forma de media y desviación típica, y las variables cualitativas en forma de frecuencias y porcentajes. Para el estudio de asociaciones estadísticas entre variables se ha utilizado

análisis bivalente y multivalente. Se ha empleado el test Chi-cuadrado para el análisis de variables cualitativas y el test exacto de Fisher para las variables cualitativas cuando cualquier valor teórico fue menor de 5. Para comparar las medias de dos grupos, se ha utilizado la prueba t de Student de grupos independientes y la prueba U de Mann-Whitney en aquellas variables con distribución no normal o cuando los grupos a comparar fueron muy pequeños ($n < 10$). La normalidad de las variables numéricas se estudió con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para estudiar la asociación entre variables numéricas, se empleó el coeficiente de correlación no paramétrico rho de Spearman. Se consideraron como estadísticamente significativos aquellos resultados con $p < 0.05$.

III.13. LIMITACIONES Y POSIBLES SESGOS

III.13.1 De selección:

- El principal sesgo de selección es debido a que la muestra se ha obtenido del registro de historias clínicas de pacientes con diagnóstico de prematuridad y aquellos en seguimiento en la consulta de neuropediatría y neonatología.
- Los individuos que han decidido no participar en el estudio pueden tener alguna característica diferencial frente a los que sí. Para minimizar este riesgo se han recogido las variables sociodemográficas básicas de los que no han deseado participar

III.13.2. De confusión:

- Los posibles sesgos de confusión se han tratado de controlar durante el análisis, comprobando que ambos grupos son comparables antes del inicio del estudio.
- La presencia de otros diagnósticos neurológicos, factores genéticos y socioculturales así como el grado de estimulación recibida han podido influir en la realización de los test. Por ello se ha realizado un análisis estratificado por los diferentes factores que han podido ser factores de confusión.

III.13.3 De información:

-Para evitar que la corrección del test grafomotor se viera influenciada por el conocimiento de a qué grupo pertenecía cada uno de los niños, se ha asignado un código de identificación a cada uno de ellos de manera que se enmascarase cualquier dato referente a sus datos de filiación o grupo de pertenencia.

-Los test han sido realizados bajo la supervisión del investigador principal y han sido corregidos por tres investigadores diferentes con experiencia en la corrección de dicho test, de manera ciega (ninguno de los tres correctores conocía a qué grupo pertenecía cada uno de los test corregidos).

III.14. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y LEGALES:

III.14.1. Permisos y autorizaciones

- Se ha conseguido la autorización del Comité Ético de Investigación Clínica del H.G.U. Gregorio Marañón y de la Comisión de Investigación del H.G.U. Gregorio Marañón.
- Se ha solicitado permiso a los autores de los cuestionarios y a los que realizaron su validación en España.
- Se ha informado al Ministerio Fiscal según lo requerido por la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica (art. 20)

III.14.2. Consentimiento informado

- Se ha entregado una hoja de consentimiento informado (anexo) previa a la inclusión en el estudio explicando los objetivos y procedimientos del estudio y asegurando la confidencialidad de los datos, respetando así las normas de la Declaración de Helsinki.
- Se ha solicitado el consentimiento a los padres de los niños que van a ser sujeto de estudio para la realización de los test de estudio.

III.14.3. Protección de datos

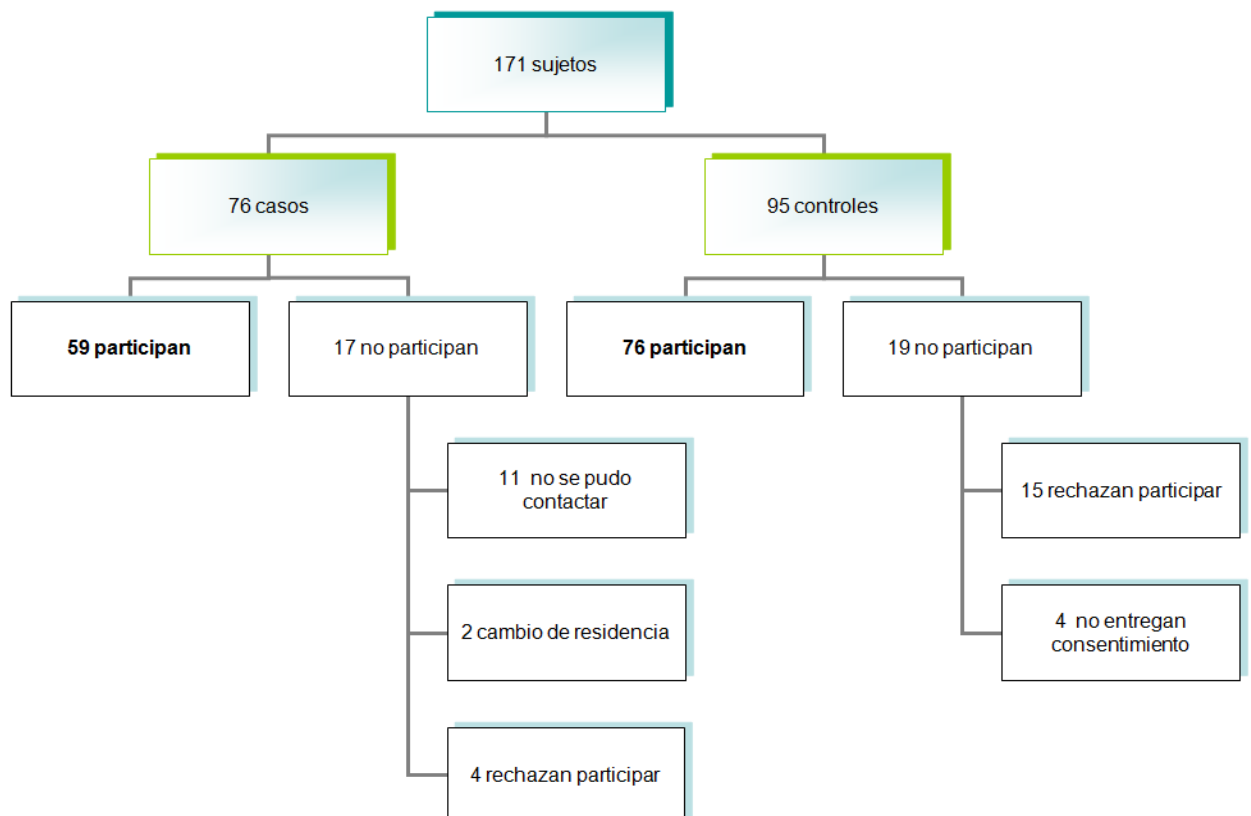
- En las bases de datos no se ha incluido información que pudiera identificar directa o indirectamente a los participantes del estudio. Con ello se respetarán las normas internacionales de protección de datos, así como la legislación española vigente (Ley Orgánica 15/1999 del 13/12/99 de Protección de Datos de Carácter Personal, BOE 298 de 14/12/1999).
- Se ha realizado una codificación simple de los pacientes: se ha asignado a cada uno un código específico único. La clave de conexión entre el código y el sujeto de estudio está en manos del investigador clínico que es quien se encarga de protegerlo y preservar el secreto.

IV. RESULTADOS

IV. RESULTADOS

Se seleccionaron un total de 171 sujetos, 76 casos y 95 controles que cumplían los criterios de inclusión para entrar en el estudio. Se desestimaron 17 casos, ya que no se consiguió contactar con 11 de ellos, 4 rechazaron participar y 2 habían cambiado de ciudad de residencia, y 19 sujetos del grupo control, 15 porque rechazaron participar y 4 porque no entregaron el consentimiento informado.

Finalmente entraron en el estudio 135 sujetos, 59 casos y 76 controles. No existió ningún indicador de que los sujetos que no participaron en el estudio constituyeran un subgrupo especial que pudiera sistemáticamente influir en los resultados.



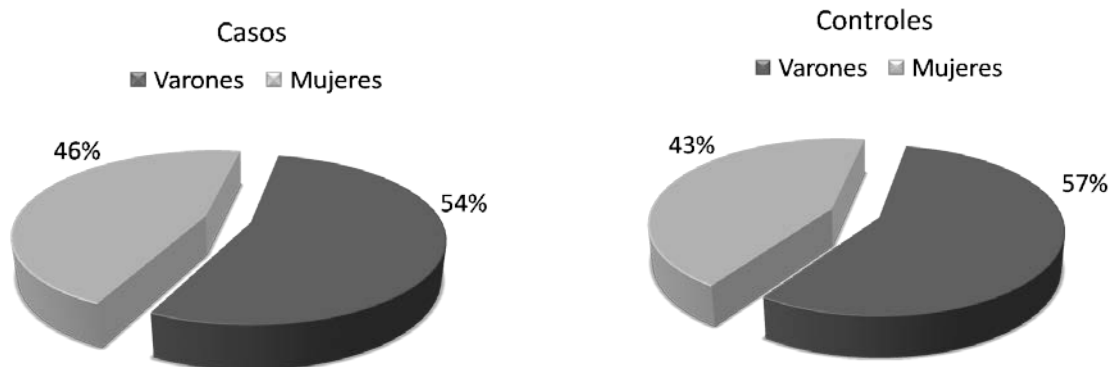
IV.1. DATOS DEMOGRÁFICOS Y FAMILIARES.

IV.1.1. Sexo.

De los 135 sujetos que participaron en el estudio el 55,5% fueron varones (75 sujetos) y el 44,5% mujeres (60). La distribución por sexos en ambos grupos fue

similar, con un 54% de varones en el grupo de casos (32 varones y 27 mujeres), y un 56,5% de varones en el grupo de controles (43 varones y 33 mujeres).

Figura 1. Distribución por sexos.



IV.1.2. Raza.

La mayoría de los niños del estudio fueron de raza caucásica 93,3% (126) en ambos grupos. En el grupo de casos hubo un 93,2% de niños de raza caucásica (55), un 3,4% de árabes (2) y el mismo porcentaje de latinos (2). En el grupo control hubo un 93,4% de caucásicos (71), 5,2 % de latinos (4) y un 1,3% de orientales (1). No hubo niños de raza africana. No hemos encontrado diferencias en la distribución por razas entre ambos grupos.

IV.1.3. Edad.

La edad media de todos los niños fue de 7,4 años (5-11). En ambos grupos de casos y controles, la edad media fue la misma 7,4 años (5-11). La distribución por edades en los dos grupos fue la siguiente:

Tabla 1. Distribución por edades de casos y controles.

EDAD (años)	5	6	7	8	9	10	11	TOTAL
CASOS	10 (16,9%)	12 (20,3%)	7 (11,9%)	11 (18,6%)	11 (18,6%)	6 (10,2%)	2 (3,4%)	59 (100%)
CONTROLES	11 (14,5%)	14 (18,4)	17 (22,4%)	17 (22,4%)	5 (6,6%)	9 (11,8%)	3 (3,9%)	76 (100%)
TOTAL	21 (15,6%)	26 (19,3%)	24 (17,8%)	28 (20,7%)	16 (11,9%)	15 (11,1%)	5 (3,7%)	135 (100%)

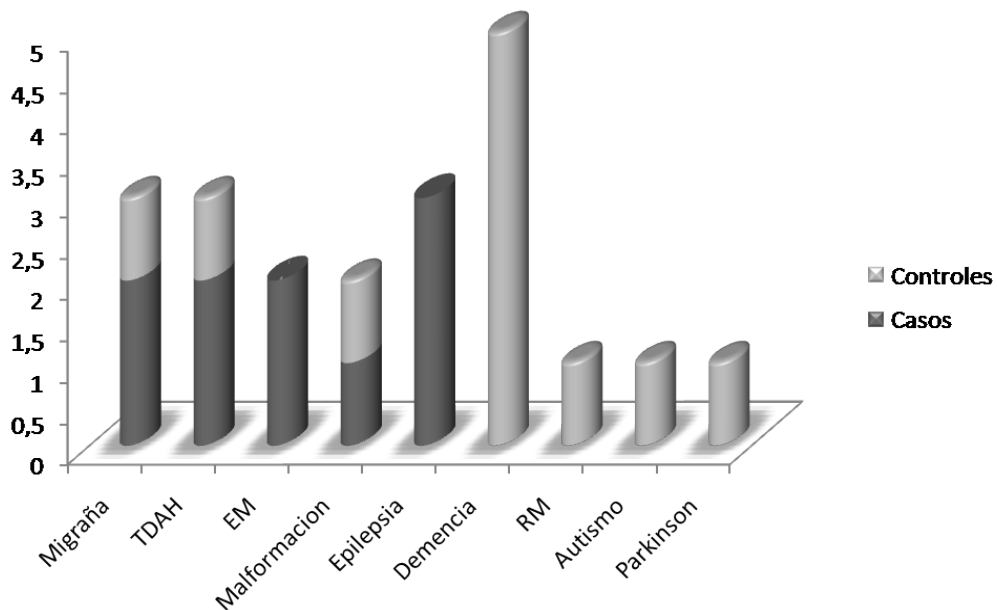
IV.1.4. Nivel socioeconómico de los padres

Casi todos los niños del estudio pertenecían a familias de nivel socioeconómico medio (93,3%, 126 sujetos). Hubo un 5,9% de niños (8 niños) cuyos padres tenían un nivel socioeconómico bajo, todos ellos pertenecientes al grupo de prematuros y un 0,7% (1 niño) con nivel socioeconómico alto también dentro del grupo de casos.

IV.1.5. Antecedentes familiares de enfermedades neurológicas.

En general no existían antecedentes familiares neurológicos en la mayoría de los sujetos en ambos grupos. En el grupo de prematuros hubo un 15,2% de niños (9) con antecedentes familiares neurológicos mientras que en el grupo control el porcentaje fue del 11,8% (9). Las diferencias entre ambos grupos no han sido significativas. Los antecedentes neurológicos recogidos fueron los siguientes:

Figura 2. Antecedentes neurológicos familiares.



TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad, EM: Esclerosis múltiple, RM retraso mental

IV.2. DATOS PERINATALES.

IV.2.1. Embarazo

El embarazo fue de riesgo en el 84,7% (50) de los niños del grupo de estudio frente a un 17,1% (13) en el grupo control. En 9 pacientes del grupo control (11,8%) se desconocen los datos del embarazo.

Estas diferencias han resultado estadísticamente significativas ($p < 0,01$). Los diferentes factores de riesgo durante el embarazo se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 2. Factores de riesgo en el embarazo.

	CASOS	CONTROLES	TOTAL
Diabetes materna	4 (6,8%)	1 (1,3%)	5 (3,7%)
Preeclampsia /Eclampsia	12 (20,3%) / 2 (3,4%)	0/0	12 (8,9%)
Embarazo múltiple	26 (44,1%)	1 (1,3%)	27 (20,0%)
Síndrome Hellp	0	0	0
Transfusión feto-fetal	0	0	0
FIV / inseminación artificial	11(18,6%) / 0	2 (2,6%) /0	13 (9,6%)
Polihidramnios /oligoamnios	1 (1,7%) / 5 (8,5%)	0/0	1 (0,7%)
Amenaza aborto	3 (5,1%)	4 (5,3%)	7 (5,2%)
Amenaza de parto pretérmino	7 (11,9%)	2 (2,6%)	9 (6,6%)
Hemorragia 1º, 2º, 3º trimestre	4 (6,8%)	6 (7,9%)	10 (7,4%)
Hábitos tóxicos	2 (3,4%)	1 (1,3%)	3 (2,2%)
Embarazo no controlado	2 (3,4%)	0	2 (1,5%)
Enfermedad materna	2 (3,4%)	1 (1,3%)	3 (2,2%)
TOTAL	50 (84,7%)	13 (17,1)	63 (46,6%)

% de niños con respecto al total de caso y controles.

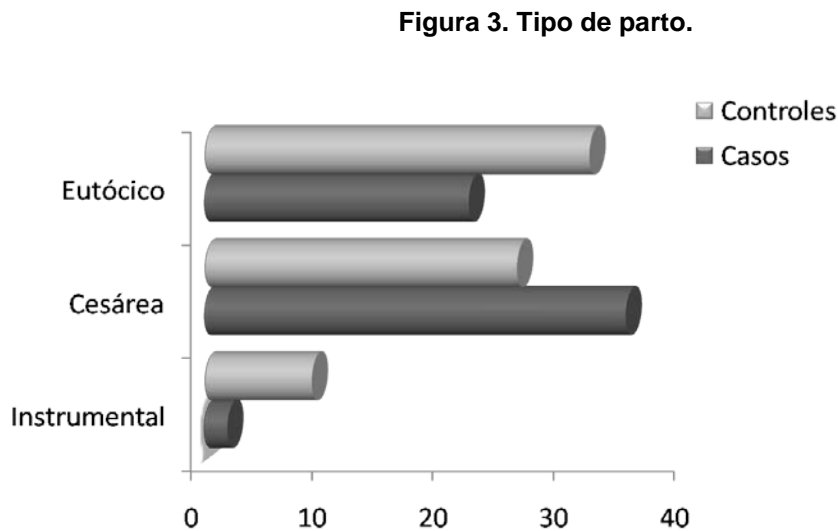
IV.2.2. Parto

Tipo de parto

En el 37,3% (22) de los casos, el parto fue eutócico, frente a un 59,3% (35) de cesáreas y un 3,4% (2) partos instrumentales.

En el grupo control, la mayoría de los niños nacieron mediante un parto eutócico 42,1% (32). El 11,8% (9) de los niños control nacieron mediante un parto instrumental (fórceps, espátulas, ventosa) y el 34,2% (26) restante nació mediante cesárea. Se

desconocen los datos del parto de 9 niños del grupo control (11,8%). No hemos encontrado diferencias significativas.



Edad gestacional.

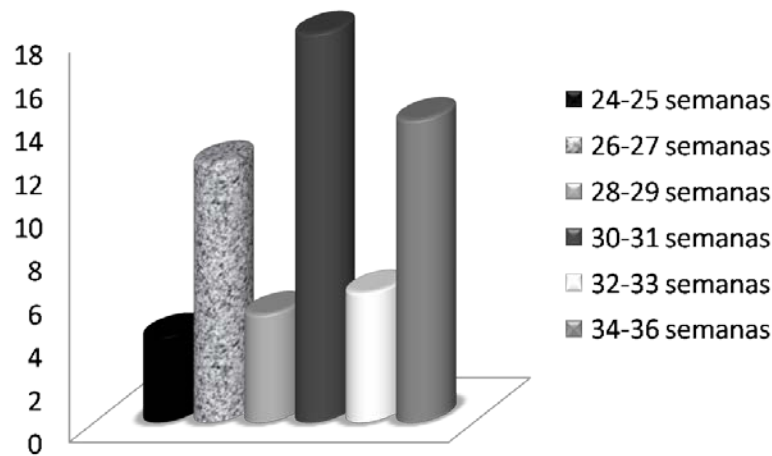
Todos los niños del grupo control tenían una edad gestacional comprendida entre las 37 y las 41 semanas.

La edad gestacional media en el grupo de casos fue de 30,5 semanas (24,9-36,0).

En este grupo un 66% de los niños (39) fueron grandes prematuros con una edad gestacional comprendida entre las 24 y las 31 semanas. El resto un 34% (20), fueron prematuros tardíos con una edad gestacional comprendida entre las 32 y las 36 semanas.

La distribución según edad gestacional fue la siguiente: 6,8 % de niños con EG entre las 24-25 semanas (4), 20,3% niños con EG entre las 26-27 semanas (12), 8,5% con EG entre las 28-29 semanas (5), 30,5% entre las 30-31 semanas (18), 10,1% entre las 32-33 semanas (6) y 23,8% entre las 34-36 semanas (14).

Figura 4. Distribución de la edad gestacional en los casos.



Peso al nacimiento.

El peso medio al nacimiento en el grupo de niños prematuros fue de 1343,1 gramos con un rango entre los 600 y los 2660 gramos.

En el grupo control, el peso medio fue de 3380,5 gramos (2600-5000).

Un 25,4% (15) de los niños prematuros tuvieron retraso de crecimiento intrauterino o fueron pequeños para la edad gestacional, mientras que casi todos los niños del grupo control tuvieron un peso adecuado para la edad gestacional, tan sólo 1 niño de este grupo presentó un peso elevado para su edad gestacional.

Factores adversos durante el parto

En el 30,5% (18) de los partos del grupo de prematuros, hubo uno o más factores adverso como registro patológico, patología placentaria o del cordón, corioamnionitis o riesgo de síndrome de aspiración meconial, frente a un 15,8% (12) de los partos en el grupo control. Se desconocen los datos del parto de 9 niños del grupo control (11,8%). En la siguiente tabla se especifican los casos de cada grupo.

Tabla 3. Factores adversos durante el parto.

	CASOS	CONTROLES	TOTAL
Registro patológico	7 (38,8%)	6 (50%)	13 (43,3%)
Patología de placenta o cordón	9 (50%)	4 (33,3%)	13 (43,3%)
Corioamnionitis	2 (11,1%)	1 (8,3%)	3 (10,0%)
Riesgo de aspiración meconial	1 (5,5%)	0	1 (3,3%)
Otros (rotura vagina)	0	1 (8,3%)	1 (3,3%)

% del total de casos con antecedentes de factores riesgo en el parto

Apgar al minuto y a los 5 minutos

La mayoría de los niños pertenecientes al grupo de casos tuvieron un apgar por encima de 7 al minuto (67,7 %, 40 casos) y a los 5 minutos (89,9%, 53 niños). En el grupo control casi todos los niños tuvieron un apgar por encima de 7 al minuto (81,6%, 62 controles) y a los 5 minutos (82,9%, 63 niños). En 11 niños del grupo control (14,5%) no se ha especificado los valores del test de apgar al minuto y a los 5 minutos aunque los padres han referido que fueron normales.

La puntuación media del test de apgar en el grupo de niños prematuros fue de 6,8 (2-9) en el primer minuto y de 8,3 (5-10) a los 5 minutos, mientras que en el grupo control la puntuación media fue de de 8,9 (7-10) al minuto y de 9,7 (8-10) a los 5 minutos.

Reanimación

La mayoría de los niños prematuros requirieron algún tipo de reanimación en paritorio (84,7%, 50 niños), y hasta en un 27,1% de los casos fue necesaria la intubación orotraqueal en paritorio. En ninguno de ellos hizo falta administrar adrenalina en paritorio durante la reanimación.

En el grupo control sin embargo la mayoría de los niños no precisaron ningún tipo de reanimación o únicamente una reanimación superficial (81,6%, 62 controles). En 9 (11,8%) controles se desconoce el tipo de reanimación que precisaron en paritorio aunque los padres han referido que no hubo complicaciones al nacimiento ($p<0,01$).

Tabla 4. Tipo de reanimación al nacimiento.

	CASOS	CONTROLES	Significación estadística p	TOTAL
No reanimación	9 (15,3%)	57 (75%)	<0,01	66 (48,9%)
Reanimación tipo I	9 (15,3%)	5 (6,6%)	<0,05	14 (10,4%)
Reanimación tipo II	11 (18,6%)	1 (1,3%)	<0,01	12 (8,8%)
Reanimación tipo III	14 (23,7%)	0	<0,01	14 (10,4%)
Reanimación tipo IV	16 (27,1%)	0	<0,01	16 (11,8%)
Reanimación tipo V	0	0	1	0

% de casos referidos al total de casos y controles.

pH en sangre de cordón.

La media del pH en sangre de cordón en el grupo de niños prematuros fue de 7,29 (7,00-7,48). En ninguno de los casos se registro un pH en sangre de cordón por debajo de 7,00.

En la mayoría de los niños del grupo control no se ha podido registrar el pH de cordón al nacimiento ya que es un dato que los progenitores desconocen o que no viene referido en el informe de alta del recién nacido. En los 2 casos en los que se ha podido registrar el pH de cordón fue de 7,11 y 7,30 respectivamente.

Tiempo de bolsa rota.

La media de horas de bolsa rota en el grupo de casos fue de 4,9 horas (0-96), frente a las 5,1 horas de media del grupo control (0-24). ($p>0,05$)

Maduración previa con corticoides.

Esta variable sólo se registró en el grupo de prematuros, ya que ninguno de los niños del grupo control precisó este tratamiento al ser niños nacidos a término.

En el grupo de estudio el 41,4% de los niños no recibió maduración antenatal con corticoides frente a un 46,4% que recibió 2 dosis previas y un 12,1% a los que sólo se les pudo administrar 1 dosis. En uno de los casos se desconoce si recibió esta terapia.

IV.2.3. Periodo neonatal inmediato e ingreso en neonatología.

Días de ingreso

El 91,5% (54) de los niños prematuros precisaron ingreso en una unidad de neonatología y un 69,5% (41) de niños requirió ingreso en cuidados intensivos en algún momento durante el ingreso. Tan sólo 5 de los niños estuvieron en la maternidad el tiempo estipulado por protocolo según el tipo de parto, sin precisar ingreso en una unidad especial. Todos ellos eran niños con una edad gestacional entre las 34 y las 36 semanas y con un peso al nacimiento superior a los 2000 gramos.

La duración media del ingreso fue de 52,7 días (2-184) siendo la estancia media en cuidados intensivos de 13,7 días (1-100). En general precisaron más días de ingreso en esta unidad y en general en neonatología a menor peso y menor edad gestacional.

El 18,0% (12) de los niños del grupo control precisó ingreso en la unidad de neonatología en algún momento durante los primeros 28 días de vida. La estancia media de ingreso en la unidad fue de 3,2 días (1-10). Ninguno de los niños del grupo control precisó ingreso en la unidad de cuidados intensivos. El resto de niños de este grupo tan sólo permanecieron ingresados en la maternidad el tiempo estipulado por protocolo según si el parto fue eutócico o fue una cesárea.

Días de ventilación mecánica invasiva (VMC)

En el grupo de casos el 45,8% de los prematuros precisó ventilación mecánica invasiva durante el ingreso en UCIN. La media de días de ventilación mecánica fue de 9,5 días DT 12,7 (rango 1-50).

Ninguno de los niños del grupo control precisó ventilación mecánica invasiva durante el periodo neonatal.

Diagnósticos durante el ingreso

La mayoría de las siguientes variables únicamente se han recogido en el grupo de prematuros, ya que hacen referencia a las patologías y complicaciones registradas durante su ingreso en neonatología y que en general son secundarias a su inmadurez. Sólo se ha especificado en el caso de las patologías que son comunes en ambos grupos y que han supuesto el motivo de ingreso en alguno de los niños del grupo control.

- Pausas de apnea

El 42,4% (25) de los niños prematuros tuvieron pausas de apnea durante su ingreso en neonatología frente al 5,6% que no tuvo. La mayor frecuencia de pausas de apnea se registró a menor edad gestacional.

Ninguno de los niños del grupo control tuvo que ingresar por este motivo en el periodo neonatal.

-Hiperbilirrubinemia

Más de la mitad de los niños (69,5%, 41 niños) del grupo de casos presentaron hiperbilirrubinemia en rango de fototerapia.

El 6,6% (5) de niños del grupo control tuvo que ingresar por este motivo en el periodo neonatal.

-Displasia broncopulmonar (DBP), enfermedad de membrana hialina (EMH)

El 62,7% (37) de los niños prematuros presentó algún grado de afectación pulmonar en forma de enfermedad de membrana hialina llegando a presentar o no displasia broncopulmonar durante la evolución.

Esta variable no se ha recogido en el grupo control debido a que esta patología es propia del niño prematuro.

Tabla 5. Diagnósticos durante el ingreso.

	CASOS	CONTROLES	Significación estadística p	TOTAL
Pausas de Apnea	57 (75%)	0	<0,01	57 (42,2%)
Hiperbilirrubinemia	41 (69,5%)	5 (6,6%)	<0,01	46 (34,1%)
DBP /EMH	37 (62,7%)	0	<0,01	37 (27,4%)
Anemia	39 (66,1%)	0	<0,01	39 (28,9%)
Hipoglucemia	3 (5,1%)	0	>0,05	3 (2,2%)
Sepsis, infección	28 (47,5%)	2 (2,6%)	<0,01	30 (19,2%)
Persistencia de Circulación fetal: FOP/DAP	28(47,5%) 9(3,1%)/13 (20,7%)	0	<0,01	28 (20,7%)
Inestabilidad hemodinámica	20 (66,1%)	0	<0,01	20 (14,8%)
NEC	7 (11,9%)	0	<0,01	7 (5,2%)
ROP	13 (22,0%)	0	<0,01	13 (9,6%)
HIV	27 (45,8%)	0	<0,01	27 (20,0%)
Ventriculomegalia	8 (13,8%)	0	<0,01	8 (5,9%)
Hidrocefalia	0	0	0	0
LMPV, lesión SB	21 (35,6%)	0	<0,01	21 (15,5%)
Infarto arterial isquémico	0	0	1	0
Infarto venoso	1 (1,7%)	0	>0,05	1 (0,7%)
TSV	0	0	1	0

% de casos referidos al total de casos y controles.

DBP: displasia broncopulmonar, EMH: enfermedad de membrana hialina, FOP: foramen oval permeable, DAP: ductus arterioso persistente, NEC: enterocolitis necrotizante, ROP: retinopatía de la prematuridad, HIV: hemorragia intraventricular, LMP: leucomalacia periventricular, SB: sustancia blanca. TSV: trombosis de senos venosos.

-Anemia clínicamente significativa.

Considerando esta como anemia que requirió transfusión de hemoderivados o en el contexto de inestabilidad hemodinámica (necesidad de inotrópicos).

El 66,1% (39) de los niños del grupo de casos presentó anemia clínicamente significativa.

Ninguno de los niños del grupo de casos presentó anemia que precisará transfusión de hemoderivados o soporte inotrópico durante el periodo neonatal.

-Hipoglucemia.

En la mayoría de los niños prematuros no se detectaron valores de glucemia en sangre por debajo de 45 mg/dl en las determinaciones realizadas en la unidad de neonatología. Únicamente el 5,1% (3) de prematuros presentó hipoglucemias durante el ingreso.

En ninguno de los niños del grupo control se detectaron hipoglucemias durante el periodo neonatal inmediato.

-Sepsis

El 47,5% (28) de los niños prematuros presentó sepsis o infección significativa durante su ingreso.

Ninguno de los niños del grupo control tuvo que ingresar por sepsis en el periodo neonatal. Un 2,6% (2) de niños del grupo control precisó ingreso por sospecha de infección o infección confirmada.

-Persistencia de circulación fetal

El 47,5% (28) de los niños prematuros fue diagnosticado de algún tipo afectación cardíaca por persistencia de circulación fetal durante su ingreso, del tipo foramen oval permeable (FOP), ductus arterioso persistente (DAP) o ambas.

De estos un 31% (9) de niños presentaba un FOP, un 44,8% DAP (13) y un 20,7% (6) ambas anomalías. Ninguno de los niños prematuros ha presentado otro tipo de defectos cardíacos.

Ninguno de los niños del grupo control ha sido diagnosticado de algún tipo de cardiopatía.

-Inestabilidad hemodinámica

El 66,1% (20) de los niños prematuros presentó inestabilidad hemodinámica durante su ingreso en neonatología, que precisó soporte inotrópico o expansiones de volumen.

Ninguno de los niños del grupo control que precisó ingreso presentó inestabilidad hemodinámica durante el mismo.

-Enterocolitis necrotizante (NEC)

El 11,9% (7) de los niños prematuros presentaron enterocolitis necrotizante durante su ingreso en neonatología.

Ninguno de los niños del grupo control tuvo que ingresar por NEC en el periodo neonatal.

-Retinopatía del prematuro (ROP)

El 22,0% (13) de niños prematuros tuvieron algún grado de retinopatía de la prematuridad durante su evolución. En todos los casos grado de la retinopatía fue leve grado II o menor. 5 casos (38,4%) tuvieron ROP grado II, 4 (30,8%) casos presentaron ROP grado I y en 4 casos (30,8%) únicamente presentaron signos incipientes de ROP.

Esta variable no se ha recogido en el grupo control debido a que esta patología es propia del niño prematuro. Ninguno de los niños del grupo control ha presentado otro tipo de retinopatías o de patología ocular.

-Hemorragia intraventricular (HIV)

El 45,8% (27) de los niños del grupo de casos presentaron algún grado de HIV uni o bilateralmente.

Ninguno de los niños del grupo control presentaron signos de HIV intraútero y dado que se trata de niños nacidos a término, ninguno presentó esta complicación durante el periodo neonatal.

Ninguno de los niños prematuros presentaba datos de HIV de grado mayor a II según la clasificación de Volpe y en ninguno de los casos la HIV se acompañó de infarto hemorrágico periventricular. En todos los casos la afectación fue bilateral. El 81,5% (22) de los casos presentaron hemorragia subependimaria derecha y el mismo porcentaje izquierda, un 3,7% (1) de casos presentó HIV grado I en el lado derecho y

un 7,4% (2) en el lado izquierdo, y el 14,8% restante (4) presentaron HIV grado II en el lado derecho y 11,1% (3) en el lado izquierdo.

-Ventriculomegalia

La mayoría de los niños del grupo de casos no presentó ventriculomegalia durante su evolución. Únicamente el 13,8% de los prematuros (8) han presentado ventriculomegalia en algún momento de la evolución. En casi todos los casos (87,5%, 7 niños) el grado de la misma ha sido leve y únicamente en 1 caso la ventriculomegalia fue moderada. Ningún caso ha presentado ventriculomegalia grave.

Ninguno de los niños del grupo control ha presentado este diagnóstico en el periodo neonatal ni posteriormente.

-Hidrocefalia

Ninguno de los niños prematuros ha presentado esta complicación durante su ingreso en neonatología ni durante su evolución posterior.

De la misma manera, ninguno de los niños del grupo control ha presentado hidrocefalia en el periodo neonatal ni posteriormente.

-Infarto arterial isquémico

Ninguno de los niños del estudio (casos o controles) ha presentado esta complicación durante su ingreso en neonatología ni durante su evolución posterior.

-Infarto venoso

Únicamente 1 de los niños prematuros (1,7%) presentó un infarto venoso durante su ingreso en neonatología.

Ninguno de los niños del grupo control ha presentado infarto venoso en el periodo neonatal ni posteriormente.

-Trombosis de senos venosos

Ninguno de los niños del grupo de casos ni del grupo control ha presentado trombosis de senos venosos en el periodo neonatal ni posteriormente.

-Leucomalacia periventricular (LMPV) y lesión de sustancia blanca focal o difusa.

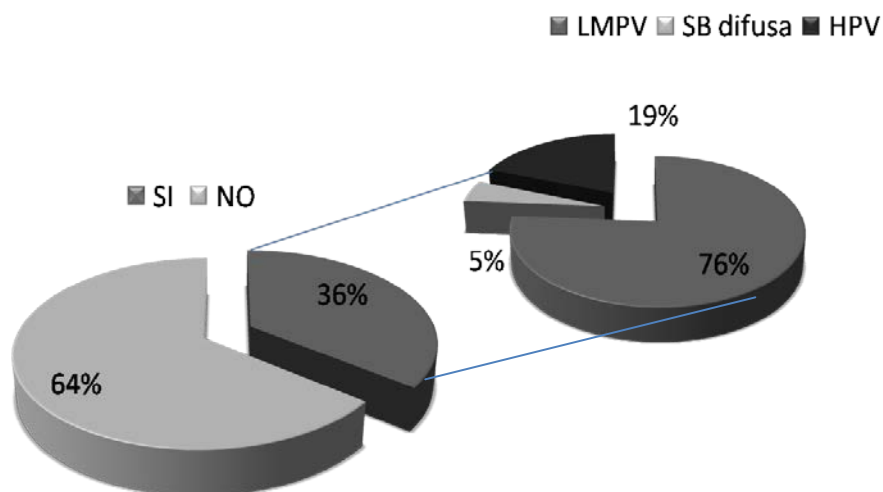
El 35,6% (21) de los niños prematuros presentó algún tipo de lesión de sustancia blanca en forma de lesión de sustancia blanca focal, difusa o con diagnóstico establecido en las pruebas de imagen de leucomalacia periventricular.

En ninguno de los niños del grupo control se han detectado lesiones de sustancia blanca focal o difusas en ningún momento de su evolución.

En la siguiente tabla se muestra el porcentaje de casos con lesión de sustancia blanca según si la afectación fue diagnostica de LMPV o únicamente de hiperecogenicidad de la sustancia blanca periventricular.

Tabla 6 y Figura 5. Casos con y sin lesión de sustancia blanca.

No lesión de sustancia blanca	38 (66,1%)
Hiperecogenicidad periventricular	4 (6,8%)
Leucomalacia periventricular	16 (27,1%)
Lesión de sustancia blanca difusa	1 (1,7%)
Lesión de sustancia blanca focal	0



% del total de casos. LMPV: leucomalacia periventricular. SB: sustancia blanca. HPV: hiperecogenicidad periventricular.

Evaluación neurológica en el periodo neonatal.

Los siguientes datos sólo hacen referencia al grupo de niños prematuros. Todos los niños del grupo control presentaron una evolución neurológica normal durante el periodo neonatal y no precisaron de ninguna prueba complementaria neurológica.

-Exploración neurológica en neonatología

La mayoría de los niños prematuros 96,6% (57) presentaron una exploración neurológica normal durante el ingreso, al alta de neonatología y durante el periodo neonatal. Sólo 2 niños (3,4%) presentaron una exploración mínimamente alterada al alta de la unidad de neonatología. En ningún caso se evidenciaron grandes alteraciones en la exploración neurológica durante el periodo neonatal.

-Crisis epilépticas

Ninguno de los niños prematuros presentó crisis epilépticas ni clínicas ni eléctricas durante su ingreso ni durante los primeros 28 días de edad corregida. Por lo tanto en ningún caso fue preciso administrar tratamiento antiepiléptico. Ninguno de los niños fue monitorizado con monitor de función cerebral.

- Electroencefalograma (EEG) o video EEG

En el 96,6% (57) de los niños prematuros, no se realizó registro EEG o video EEG durante el periodo neonatal o durante el ingreso en la unidad de neonatología. Únicamente 2 niños precisaron la realización de dicha prueba (los 2 niños con exploración neurológica mínimamente alterada). En ambos casos el patrón que se registró en el EEG fue un patrón de ondas lentas, sin evidenciarse actividad epileptiforme generalizada o focal.

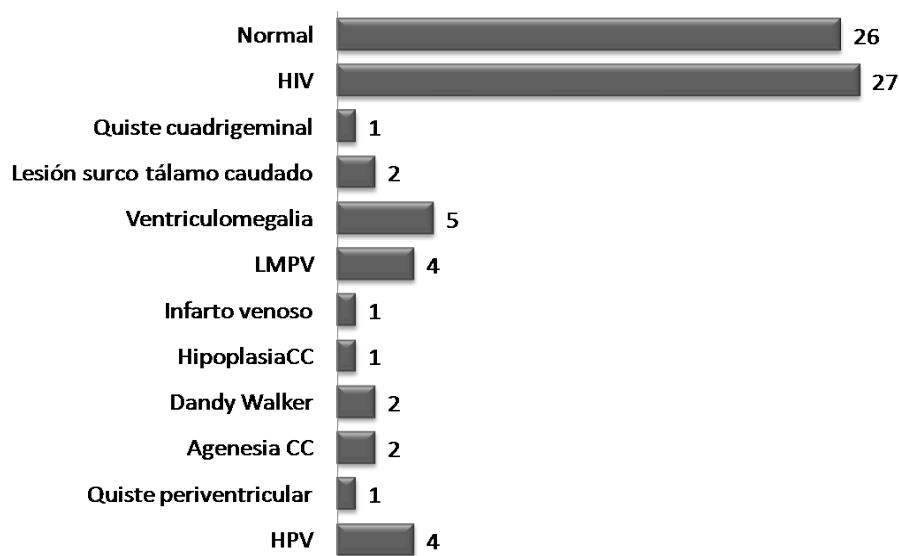
-Ecografía transfontanelar

En todos los niños prematuros se realizó al menos una ecografía transfontanelar durante el periodo neonatal de acuerdo a los protocolos existentes en nuestra unidad. En el 44,1% de casos (26), la ecografía transfontanelar no presentó hallazgos de interés y fue informada como normal. En el 55,9% restante (33) la ecografía presentaba alguna alteración. En 27 casos, el hallazgo que se puso de manifiesto mediante ecografía fue una HIV. En 4 casos se describió hipereconogenicidad de la sustancia blanca periventricular. 1 caso de lesión quística izquierda periventricular, 2 casos de agenesia parcial de cuerpo calloso con colpocefalia y variante de Dandy Walker, 1 caso de adelgazamiento de cuerpo calloso, 1 caso de infarto venoso, 4

casos de LMPV, 5 casos de dilatación del sistema ventricular, 2 imágenes sugestivas de lesión del surco tálamo-caudado y 1 quiste cuadrigeminal.

En el siguiente gráfico, se muestra la distribución de los diferentes hallazgos encontrados en la ecografía transfontanelar de los niños prematuros.

Figura 6. Hallazgos en ecografía transfontanelar en el grupo de casos.

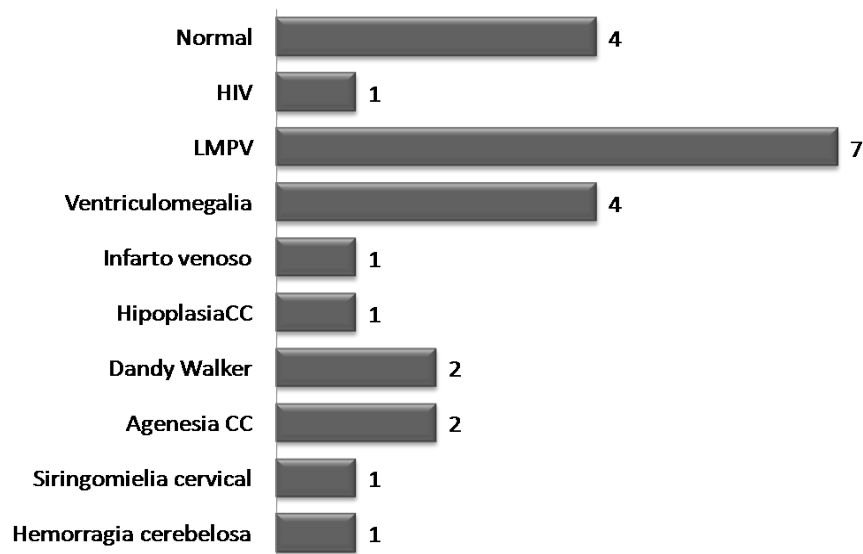


LMPV: leucomalacia periventricular, CC: cuerpo caloso, HPV: hiperecogenicidad periventricular, HIV: hemorragia intraventricular.

- Resonancia magnética cerebral (RM cerebral).

En un 24,6% (14) de niños prematuros se realizó estudio de neuroimagen con resonancia magnética cerebral en el periodo neonatal, en general para confirmar y evaluar de una manera más precisa los hallazgos encontrados en la ecografía transfontanelar. En 4 (6,8% del total de prematuros) de los casos la RM cerebral fue informada como normal. En los 10 casos restantes (16,9% del total de prematuros) en los que se encontraron alteraciones, estas fueron las siguientes: 7 casos de LMPV, 1 de ellas multiquística, 2 casos de agenesia parcial del cuerpo caloso con colpocefalia y variante de Dandy Walker, 1 caso de adelgazamiento del cuerpo caloso, 1 caso de infarto venoso, 1 caso de HIV, 4 casos de dilatación del sistema ventricular, 1 caso de siringomielia leve en médula cervical, 1 caso de hemorragias cerebelosas.

Figura 7. Hallazgos en RM cerebral en el grupo de casos.



LMPV: leucomalacia periventricular, CC: cuerpo caloso, HPV: hiperecogenicidad periventricular, HIV: hemorragia intraventricular.

IV.3. EVOLUCIÓN A LOS DOS AÑOS DE EDAD GESTACIONAL CORREGIDA.

IV.3.1. Desarrollo psicomotor y evolución neurológica.

Todos los niños nacidos a término incluidos en el grupo control presentaron un desarrollo psicomotor y una evolución neurológica normales a los dos años de vida.

En cuanto al grupo de niños prematuros, más de la mitad de los niños (39 niños, 66,1%) presentaron un desarrollo psicomotor y una evolución neurológica dentro de la normalidad, sin anomalías en la exploración a los 2 años de edad gestacional corregida. El restante 33,9% (20) presentó retraso del desarrollo psicomotor o anomalías en la exploración neurológica. En todos los casos, las alteraciones encontradas en la exploración fueron de carácter leve, no encontrándose graves alteraciones en la exploración o en el desarrollo. Las alteraciones neurológicas encontradas fueron las siguientes: 12 niños presentaban retraso psicomotor leve, 5 niños con retraso del lenguaje, 1 niño presentaba microcefalia, 1 niño con ptosis palpebral congénita, 8 niños con problemas motores (1 niño con dispraxia motora gruesa, 3 hemiparesias leves, 1 monoparesia crural leve, 3 diplejias espásticas leves.)

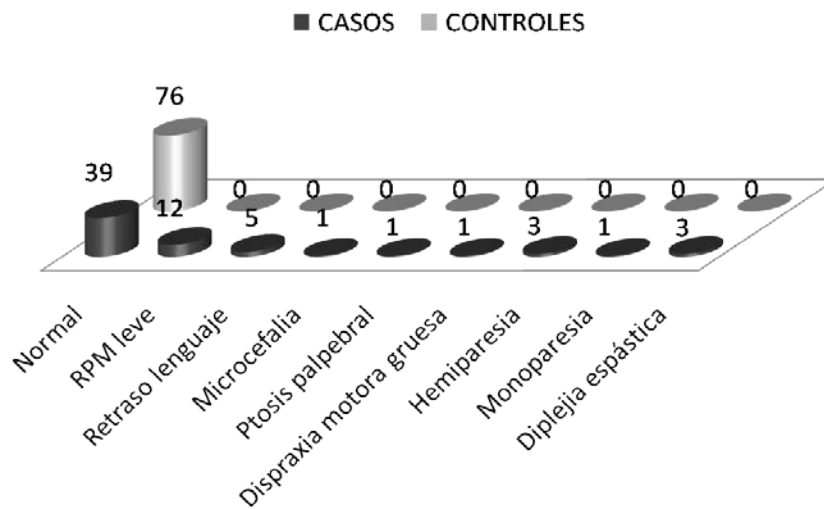
todos ellos con una nivel funcional según la la GMFCS (Gross Motor Function Classification System) de I (3 casos) o II (5 casos).

Tabla 7. Evolución neurológica a los 2 años de vida.

	CASOS	CONTROLES	Significación estadística p	TOTAL
Normal	39 (66,1%)	76 (100%)	<0,01	115 (85,2%)
RPM leve	12 (20,3%)	0	<0,05	12 (8,9%)
Retraso del lenguaje	5 (18,6%)	0	<0,05	5 (3,7%)
Microcefalia	1 (1,7%)	0	>0,05	1 (0,7%)
Ptosis palpebral congénita	1 (1,7%)	0	>0,05	1 (0,7%)
Dispraxia motora gruesa	1 (1,7%)	0	>0,05	1 (0,7%)
Hemiparesia	3 (5,1%)	0	>0,05	3 (2,2%)
Monoparesia	1 (1,7%)	0	>0,05	1 (0,7%)
Diplejia espástica	3 (5,1%)	0	>0,05	3 (2,2%)

RPM: retraso psicomotor

Figura 8. Evolución neurológica a los 2 años de vida.

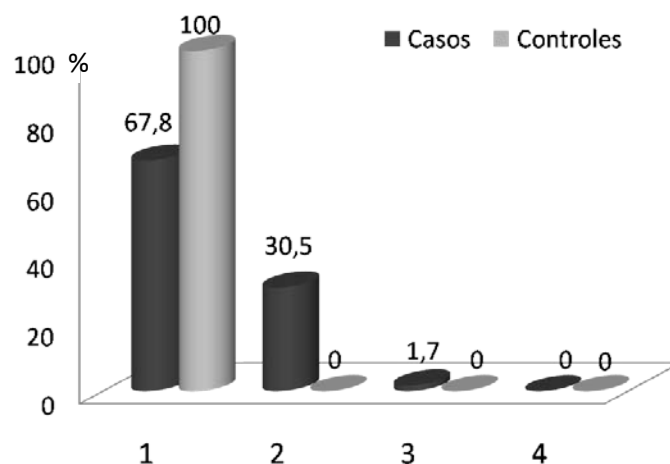


V.3.2. Grado de afectación global motora e intelectual según la clasificación de Pallás.

En un 67,8% (40) de niños del grupo de casos el grado de afectación global según la clasificación de Pallás fue de 1 (sin secuelas). En 30,5% (18) de casos presentaron secuelas leves, (grado 2 de la clasificación de Pallás). Únicamente en 1 de los casos el grado de afectación fue moderado (grado 3 clasificación Pallás) según la evolución neurológica a los 2 años de edad gestacional corregida.

La clasificación del grado de afectación global motora e intelectual según Pallás fue de 1 (no secuelas) en el 100% de los controles.

Figura 9. Grado de afectación global según clasificación de Pallás.



IV.3.3. Test de Brunet-Lezine a los dos años de edad corregida:

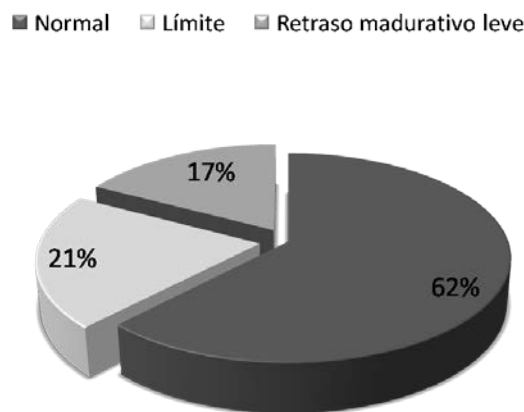
El servicio de psicología de nuestro hospital, realiza por protocolo el test de Brunet-Lezine alrededor de los 2 años de edad gestacional corregida a todos los niños prematuros con peso al nacimiento menor de 1500 gramos para determinar su cociente de desarrollo global. En algunos casos este dato no está registrado en la historia clínica y no se ha podido evaluar. En el caso de los prematuros con peso mayor a 1500 gramos, el test no se realizó.

En total un 49,1% (29) presentaban una evaluación del cociente de desarrollo global. La puntuación media del test fue de 89,3 (62,0-112,0), rango intercuartílico (80-97,5). El cociente de desarrollo fue considerado como normal (superior o igual a 85) en un

62,1% (18). Un 20,7% (6) presentaba valores límites (cociente de desarrollo entre 84 y 70), y el 17,2% (5) presentaban un cociente de desarrollo de retraso madurativo leve (entre 69 y 50). Ninguno de los niños presentó retraso madurativo moderado a grave.

El desarrollo psicomotor y la evolución neurológica a los dos años de vida, de los niños pertenecientes al grupo control fue en todos los casos normal. No se realizó el test de Brunet-Lezine a esta edad en ninguno de los niños del grupo control.

Figura 10. Puntuaciones en el test Brunet-Lezine realizado a los 2 años de vida en el grupo de casos.



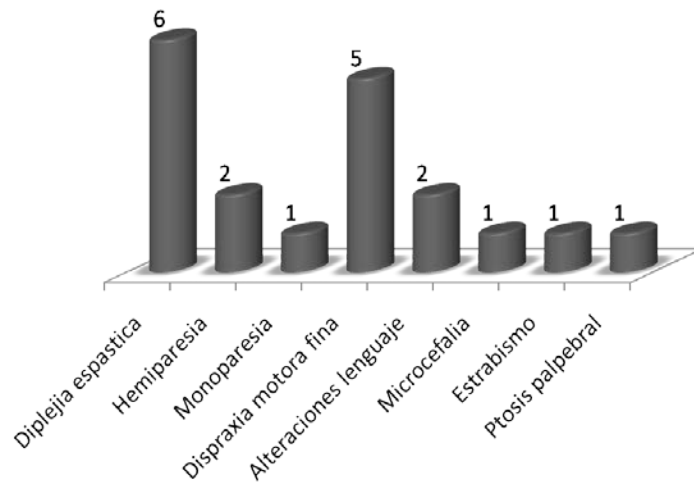
IV.4. EXPLORACIÓN Y DIAGNÓSTICOS NEUROLÓGICOS EN EL MOMENTO DEL ESTUDIO.

IV.4.1. Exploración neurológica en el momento del estudio

El 72,9% (43) de los niños prematuros tenía una exploración neurológica normal en el momento del estudio, frente al 25,4% (15) en los que se identificó alguna anomalía en la exploración neurológica, siendo estas en todos los casos alteraciones mínimas. En ninguno de los casos se identificaron alteraciones graves en la exploración neurológica. En cuanto a las alteraciones encontradas en la exploración neurológica, se resumen en el gráfico 11.

Todos los niños del grupo control presentaron una exploración neurológica dentro de límites normales en el momento del estudio.

Figura 11. Hallazgos en la exploración neurológica en el momento del estudio en el grupo de casos.

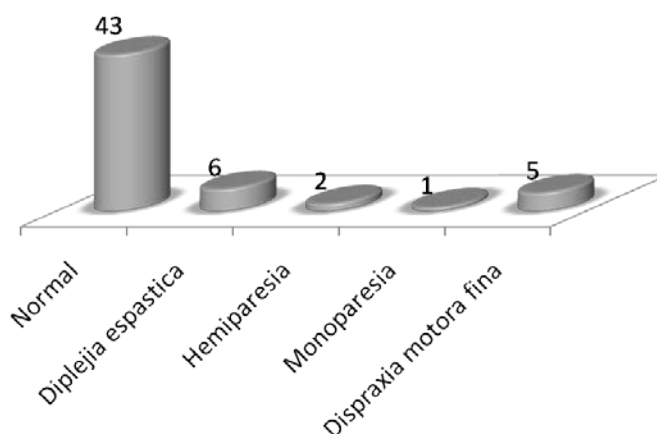


IV.4.2. Grado de afectación motora en el momento del estudio

La mayoría de los niños del grupo de estudio no presentaba ningún tipo de alteración motora (79,7%, 47 niños) en el momento del estudio. Un 2,2% (3) presentó dispraxia motora fina, un 0,7 % tenía una monoparesia crural (1), el 1,5% niños presentaban una hemiparesia (2) y el 4,4% de los niños (6) presentaban una dialepsia espástica. Todos los niños con parálisis cerebral (monoparesia, hemiparesia y dialepsia espástica) tenían un grado funcional II según la GMFCS.

Ninguno de los niños del grupo control presentaba alteraciones motrices.

Figura 12. Grado de afectación motora en el momento del estudio en el grupo de casos.



IV.4.3. Grado de afectación neurosensorial en el momento del estudio

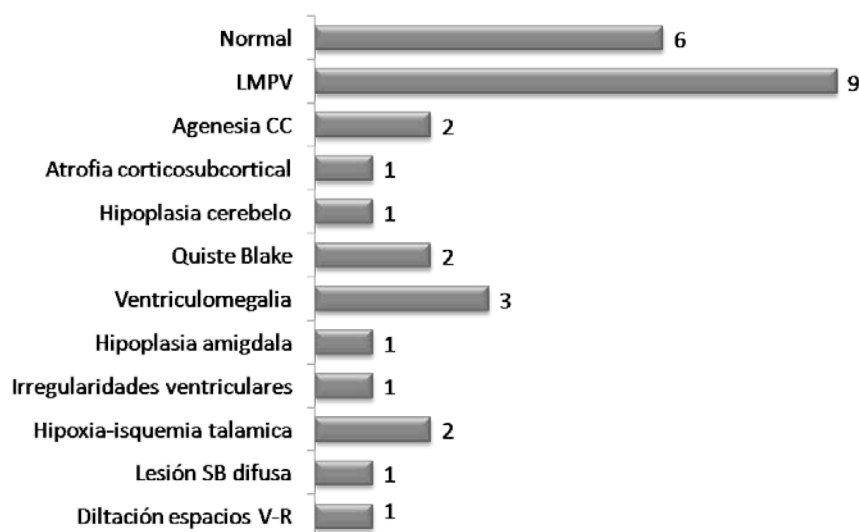
En el grupo de casos, un 6,8% (4) presentaban alteraciones neurosensoriales leves: 3 niños con afectación visual corregida con lentes y uno con afectación visual y auditiva leves corregidas ambas con sendas prótesis.

Ninguno de los niños del grupo control presentaba afectación visual o auditiva relevante.

IV.4.4. Pruebas de neuroimagen

Un 37,3% (22) de los niños prematuros, precisaron la realización de alguna prueba de neuroimagen en algún momento fuera del periodo neonatal y hasta la fecha del estudio, siendo en todos los casos la resonancia magnética cerebral la prueba realizada (RM cerebral). Se encontraron alteraciones en un 72,7% (16) de las RM realizadas, siendo informadas como normales el 27,3% (6) restante. Las alteraciones encontradas fueron las siguientes: LMPV 9 niños (3 multiquísticas), 2 casos de agenesia parcial de cuerpo calloso, 1 caso de atrofia córtico subcortical, 1 caso de hipoplasia cerebelosa 2 quistes de Blake, 3 ventriculomegalia y 1 irregularidades ventriculares, 2 casos de lesión hipoxico-isquémica talámica (nucleos anteromediales), 1 caso de hipoplasia amígdala, 1 caso de lesión de sustancia blanca bihemisférica y 1 dilatación de espacios de Virchow-Robin en región frontal bilateral.

Figura 13. Hallazgos en RM cerebral fuera del periodo neonatal en el grupo de casos.

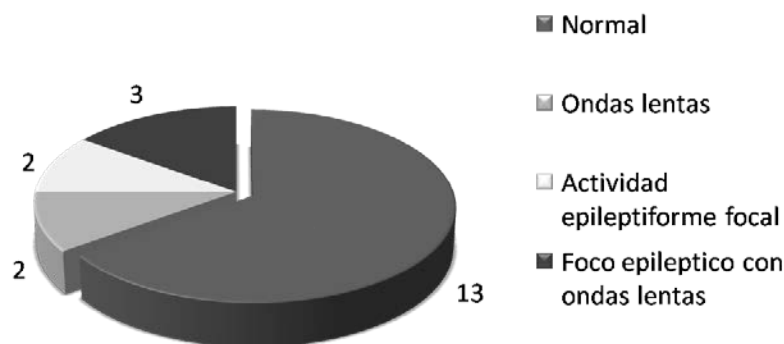


IV.4.5. Estudios electroencefalográficos

Se realizó algún estudio electroencefalográfico en el 33,9% (20) de los casos, resultando normal en el 22% (13). En un 3,4% (2) se identificó un patrón de ondas lentas, en otro 3,4% (2) se detectó actividad epileptiforme focal y en el 5,1% restante (3) se identificó un foco epileptiforme con actividad de base con ondas lentas en la misma región.

No se realizó registro electroencefalográfico en ninguno de los niños del grupo control en ningún momento previamente al comienzo del estudio.

Figura 13. Hallazgos en EEG fuera en el grupo de casos.

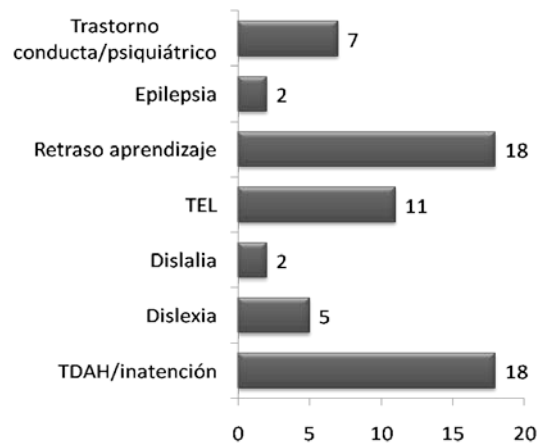


IV.4.6. Diagnósticos neurológicos en el momento del estudio

Un 59,3% de los niños prematuros (35) presentaba alguna comorbilidad neuropsicológica siendo los problemas de aprendizaje y el déficit atencional con o sin hiperactividad las alteraciones más frecuentemente encontradas. En la figura 14 se muestran los diagnósticos neurológicos registrados en el grupo de prematuros.

Tan sólo 1 de los niños del grupo control (1,3%) presentaba alguna comorbilidad neurológica, habiendo sido diagnosticado previamente al inicio del estudio de trastorno por déficit de atención e hiperactividad subtipo mixto.

Figura 14. Diagnósticos neurológicos en el grupo de casos.



TDAH: trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad, TEL: trastorno específico del lenguaje.

IV.4.7. Otros diagnósticos y tratamientos farmacológicos

El 43,1% (25) de los niños del grupo de casos presentaban alguna otra enfermedad, siendo la más frecuente el asma.

Un 28,9% (22) de niños del grupo control ha presentado otras patologías, siendo la más frecuente también el asma.

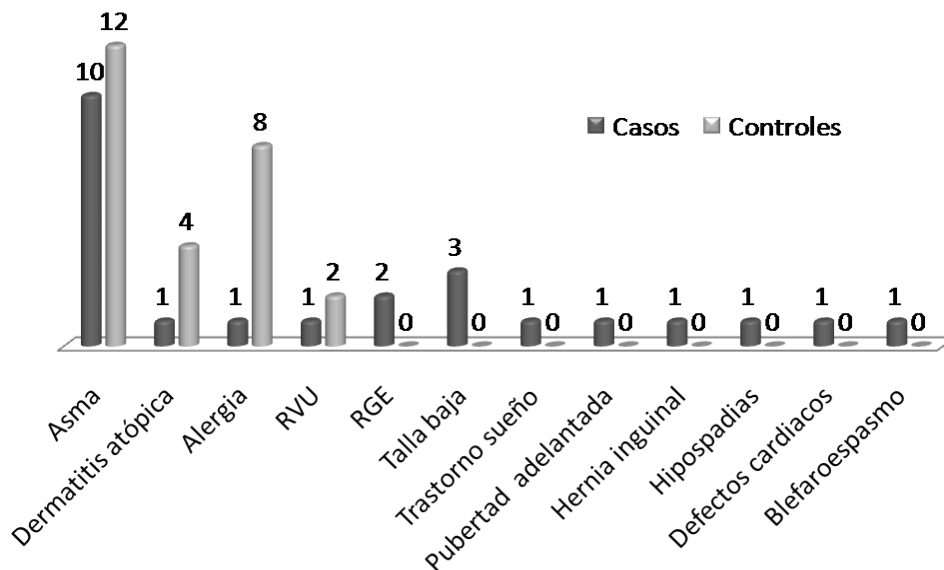
Estas diferencias han resultado ser estadísticamente significativas. En la figura 15 se muestran los diagnósticos neurológicos registrados en ambos grupos.

IV.4.8. Atención temprana y estimulación precoz.

El 79,7% (47) de los niños prematuros ha acudido a un centro de atención temprana donde ha recibido estimulación y fisioterapia en algún momento. Aunque debemos señalar que en general, y de forma protocolizada en nuestro centro se deriva a atención temprana a todos los niños nacidos prematuramente con peso menor a 1500 gramos.

Ninguno de los niños del grupo control ha precisado acudir a un centro de atención temprana.

Figura 15. Otros diagnósticos no neurológicos.



RVU: reflujo vesicoureteral, RGE: reflujo gastroesofágico.

IV.4.9. Logopedia.

El 37,3% (22) de los niños prematuros ha recibido tratamiento logopédico en algún momento de su evolución por problemas de lenguaje.

Ninguno de los niños del grupo control ha recibido este tratamiento.

IV.5. DATOS ACADÉMICOS

IV.5.1. Rendimiento escolar

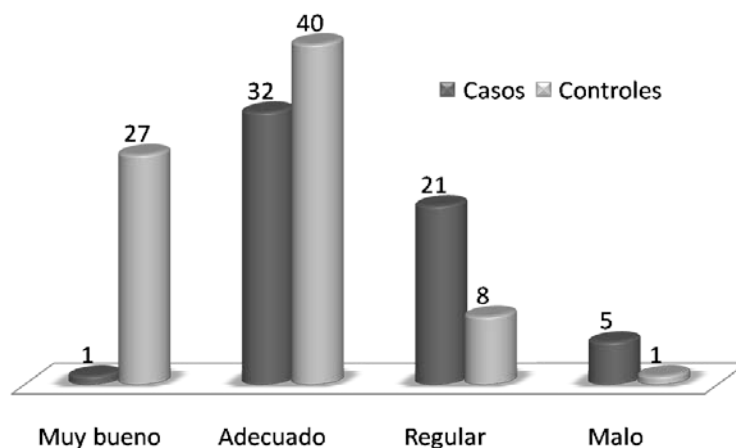
El 89,8% (53) de los niños prematuros estaba cursando el curso que les correspondía en el momento del estudio frente al 10,2% (6) que había repetido curso en algún momento. Sin embargo, el 100% (76) de los niños del grupo control estaba cursando el curso que les correspondía. Estas diferencias han sido estadísticamente significativas ($p=0,018$)

En cuanto al rendimiento escolar, el 54,2% (32) de los prematuros tenía un rendimiento escolar adecuado y en el 1,7% (1) el rendimiento escolar fue catalogado como muy bueno. Sin embargo en el 35,6% (21) de los casos el rendimiento fue regular y en un 8,5% de casos (5) el rendimiento académico fue malo.

En el grupo control el 52,6% (40) de los niños tenía un rendimiento escolar adecuado y el 35,5% (27) presentaba un rendimiento catalogado como muy bueno. El 10,5% (8) presentaba un rendimiento escolar regular y el 1,3% (1) de los controles tuvo un rendimiento académico considerado como malo.

En el siguiente gráfico se muestra comparativamente el rendimiento académico de los niños de ambos grupos.

Figura 16. Comparativa del rendimiento académico en ambos grupos.



Hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar el rendimiento escolar entre ambos grupos en las categorías de rendimiento escolar de muy bueno a expensas de los controles y de regular y malo a expensas de los casos ($p < 0,05$).

Además hemos encontrado una correlación negativa entre el rendimiento académico y el peso al nacimiento (coeficiente de correlación= -0,27 $p=0,04$), y con la edad gestacional (coeficiente de correlación= -0,30, $p=0,02$).

IV.5.2. Apoyos

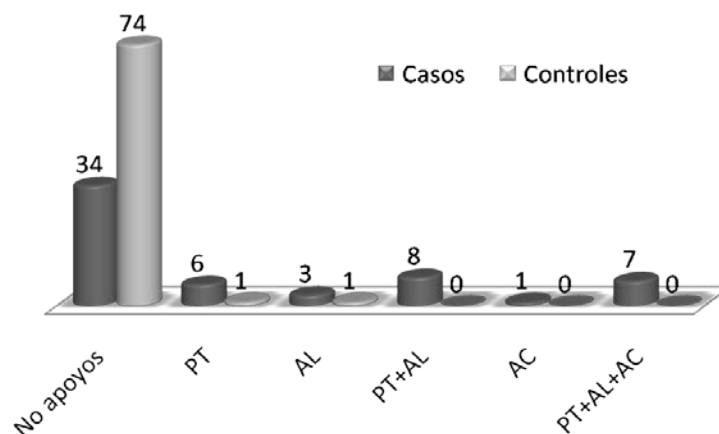
En cuanto a los apoyos recibidos en el colegio, el 44,0% (25) de casos estaba recibiendo algún tipo de apoyo en el colegio en el momento del estudio. De estos el 24,0% (6) tenían pedagogía terapéutica (PT), el 12,0% (3) audición y lenguaje (AL), el 32,0% (8) estaba recibiendo ambos PT y AL, el 4,0% (1 niño) tenía adaptación curricular (AC) y el 28,0% (7) tenía todos los apoyos (PT, AL y AC)

En cuanto al grupo control, tan sólo el 2,6% (2) de los niños tenía algún tipo de apoyo en el colegio. De estos el 50% (1) estaba recibiendo AL y el resto (1 niño) recibía PT. Ninguno de los niños del grupo control tenía adaptación curricular.

Las diferencias entre ambos grupos han resultado ser estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

También hemos encontrado mayor frecuencia de apoyos en el colegio a menor edad gestacional y a menor peso al nacimiento, aunque sin significación estadística en ninguno de los casos. ($p > 0,05$)

Figura 17. Apoyos académicos recibidos en ambos grupos.



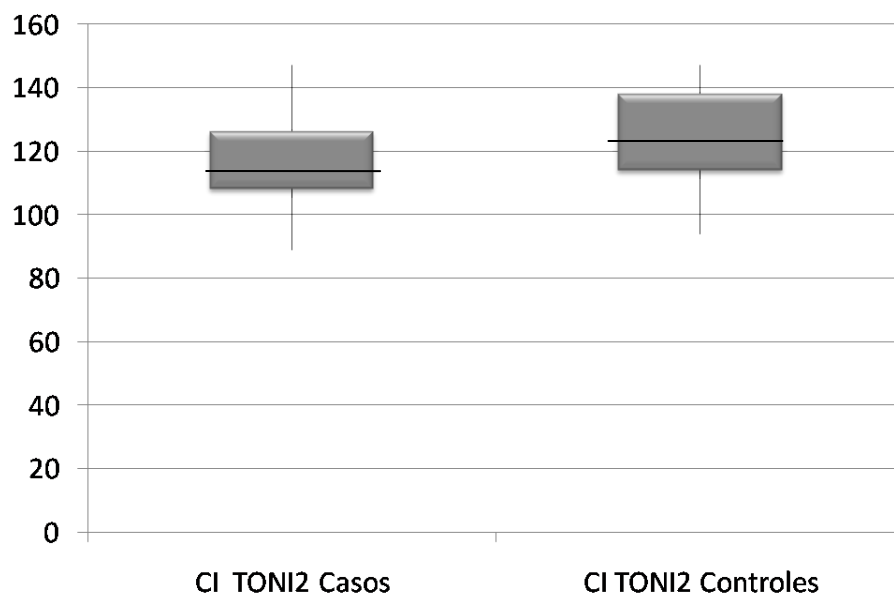
IV.6. TEST PSICOMÉTRICOS.

IV.6.1. Tests de inteligencia no verbal: TONI 2

A todos los niños de ambos grupos se les pasó el test de apreciación de la habilidad cognitiva sin influencia del lenguaje (TONI 2). Los resultados fueron los siguientes:

En el grupo de casos la puntuación media en el test fue de 117,4 (DT 14,7), mientras que la puntuación media en el grupo control fue de 125,0 (DT 15,4). Estas diferencias han resultado estadísticamente significativas ($p=0,004$). Sin embargo las medias en ambos grupos se encuentran dentro de valores normales (medio-alto), por lo que a pesar de existir diferencias estadísticas, desde el punto de vista clínico no se han demostrado diferencias entre ambos grupos.

Figura 18. Distribución por cajas de los valores de CI según TONI 2 en ambos grupos

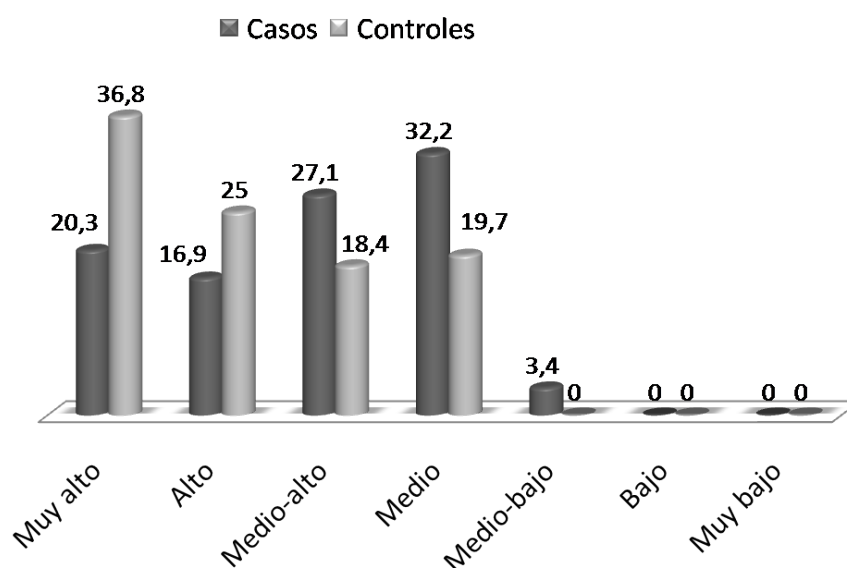


En cuanto a la clasificación del cociente intelectual según TONI 2 en ambos grupos, los resultados se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 8. Clasificación puntuaciones CI según TONI 2

CI TONY 2	CASOS	CONTROLES	Estadístico p
Muy alto (>130)	12 (20,3%)	28 (36,8%)	< 0,05
Alto (121-130)	10 (16,9%)	19 (25,0%)	>0,05
Medio-alto (111-120)	16 (27,1%)	14 (18,4%)	>0,05
Medio (90-110)	19 (32,2%)	15 (19,7%)	>0,05
Medio-bajo (80-89)	2 (3,4%)	0 (0%)	>0,05
Bajo (70-79)	0 (0%)	0 (0%)	1
Muy bajo (<70)	0 (0%)	0 (0%)	1

Figura 19. Clasificación de las puntuaciones del CI según TONI 2 en ambos grupos.



Valores expresados en porcentaje %.

Las diferencias entre ambos grupos por cada rango de CI, resultaron estadísticamente significativas para el grupo de muy alto ($p < 0,05$).

-Puntuaciones de CI según TONI 2 en funciones de las variables demográficas:

Sexo: No hemos encontrado diferencias en las puntuaciones del test en función del sexo en ambos grupos ni de forma global.

Tabla 9. Puntuaciones medias CI según TONI 2 en función del sexo.

	CASOS Media /DT	CONTROLES Media /DT	GLOBAL Media /DT
Varones	115,8 (14,4)	127,8 (15,9)	122,7 (16,2)
Mujeres	119,2 (15,2)	121,5 (14,1)	120,5 (14,5)
Estadístico p	0,28	0,07	0,51

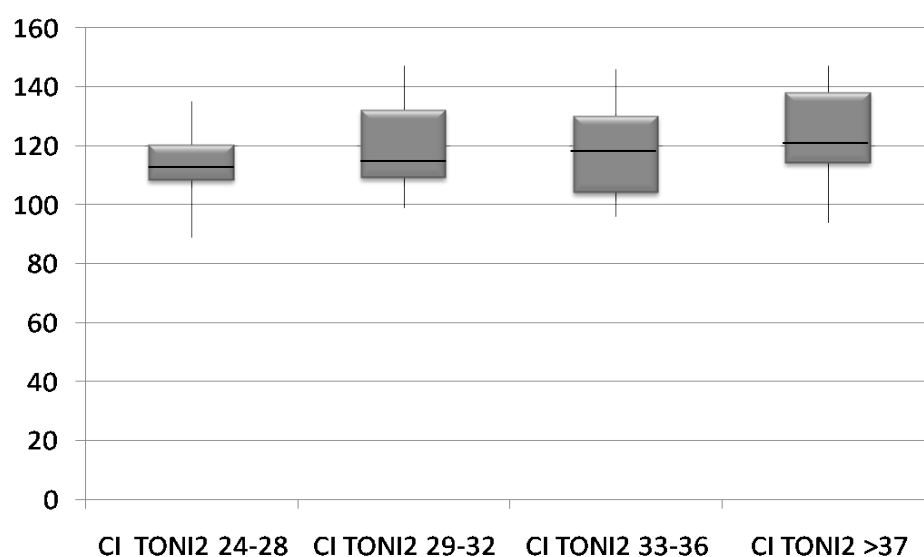
Raza y nivel socioeconómico: No hemos podido comparar las puntuaciones en ambos grupos en función de la raza ni del nivel socioeconómico debido a que la mayoría de los niños de ambos grupos pertenecían al mismo grupo (raza caucásica y nivel socioeconómico medio).

-Puntuaciones de CI según TONI 2 en funciones de las variables perinatales:

Edad gestacional: Cuando hemos realizado la comparación del CI estratificando en grupos de edad gestacional (24-28, 29-32, 33-36, >37) hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar el grupo de 24-28 semanas con el grupo control (>37 semanas) ($p < 0,01$) pero no para los otros grupos. Al comparar los tres primeros grupos entre sí, no hemos encontrado diferencias significativas en la puntuación del test.

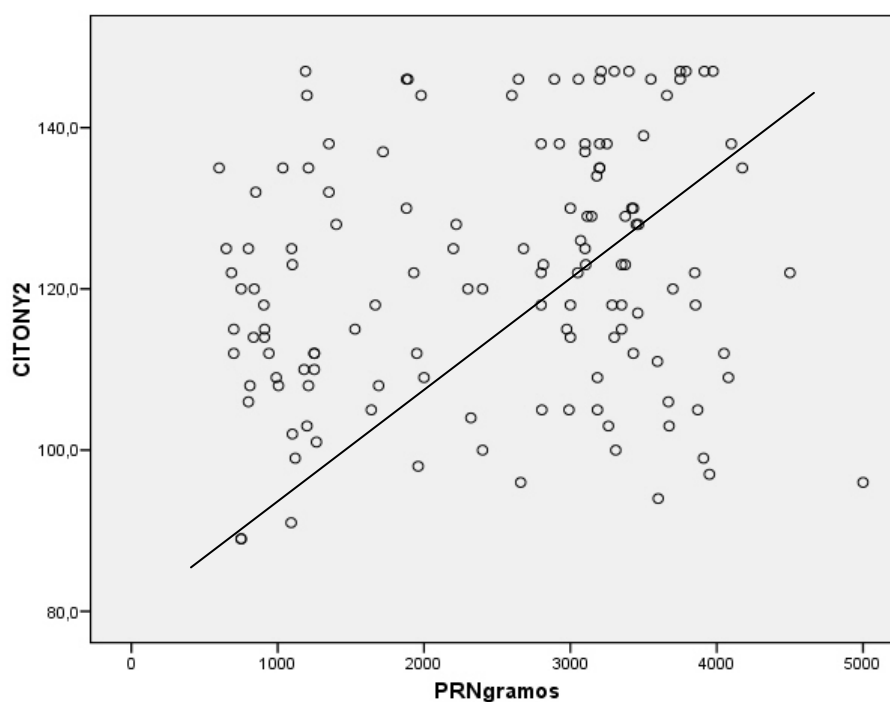
No hemos encontrado ninguna correlación significativa positiva o negativa entre la puntuación del CI según TONI 2 y la edad gestacional.

Figura 20. Distribución por cajas de los valores de CI según edad gestacional



Peso al nacimiento: Sin embargo, si hemos encontrado una correlación positiva entre la puntuación del CI y el peso al nacimiento (coeficiente de correlación=0,19, $p=0,05$).

Figura 21. Correlación entre CI y peso al nacimiento



Al comparar los resultados de los niños con crecimiento intrauterino retardado (CIR) (114,8 DT 13,2), con los de adecuado peso para su edad gestacional (122,8 DT 15,6), no se han observado diferencias significativas ($p=0,077$).

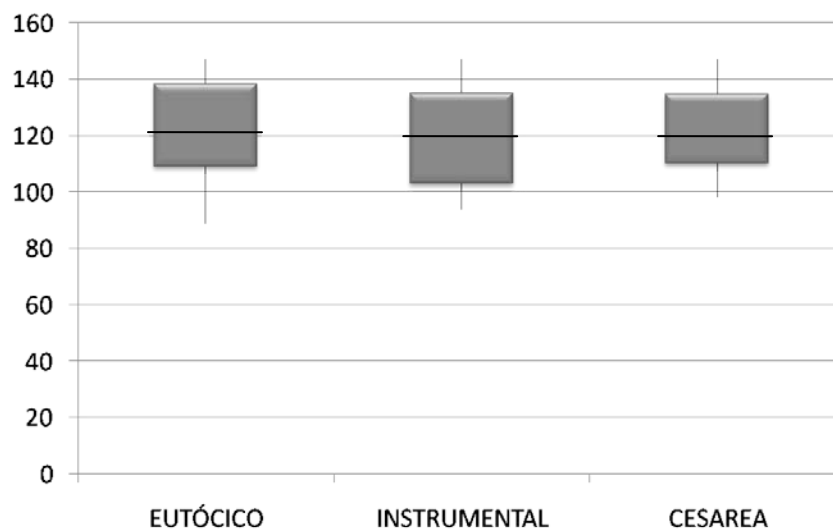
Embarazo de riesgo: Cuando hemos comparado las puntuaciones del total de niños que tuvieron un embarazo de riesgo (121,6 DT 15,9) con los que no (121,5 DT 15,3) no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p=0,95$).

Factores adversos durante el parto: Tampoco al comparar las puntuaciones de CI entre el grupo de niños que tuvieron factores adversos durante el parto (118,6 DT 13,8) y el que no los tuvo (122,5 DT 16,0) ($p=0,20$).

Tipo de parto: No hemos encontrado diferencias en el resultado del test al estratificar según tipo de parto: eutócico (121,8 DT 17,0), instrumental (119,1 DT 16,7), cesárea (121,8 DT 14,2).

Corticoides: No hemos encontrado diferencias en el grupo de prematuros al estratificar los resultados del CI en función de si han recibido 2 (116,7 DT 12,7) ,1 (114,4 DT12,3) o ninguna dosis de corticoides antenatales (119,8 DT17,4).

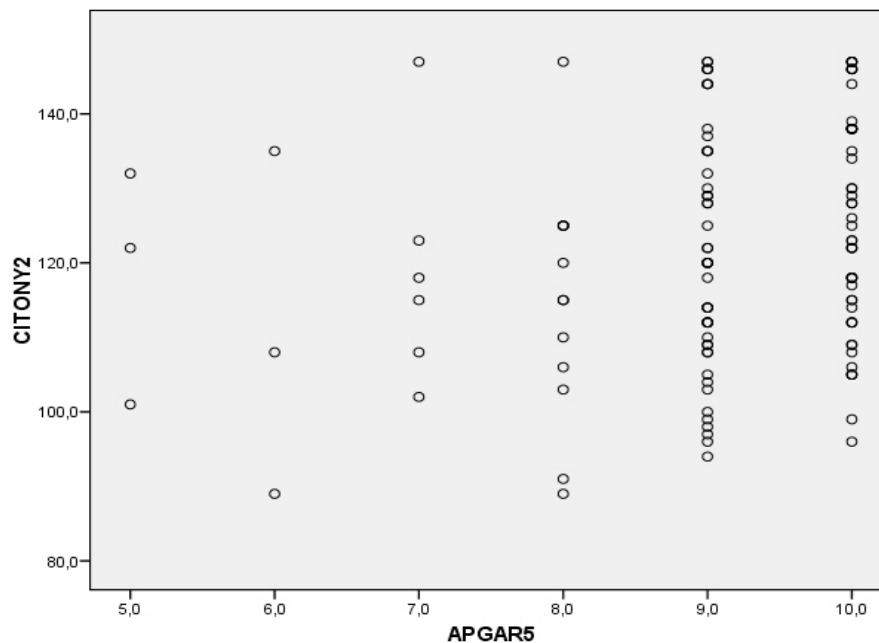
Figura 22. Distribución por cajas de los valores de CI según tipo de parto.



Test de Apgar a 1 y 5 minutos: Sin embargo, hemos encontrado una correlación positiva entre la puntuación en el test de Apgar al minuto y a los 5 minutos y los resultados del CI según TONI 2. En el primer caso la correlación es débil y no es

estadísticamente significativa, en cambio, la correlación con la puntuación del test de Apgar a los 5 minutos es fuerte (coeficiente de correlación=0,216, $p < 0,05$).

Figura 23. Correlación entre CI y Apgar al minuto 5



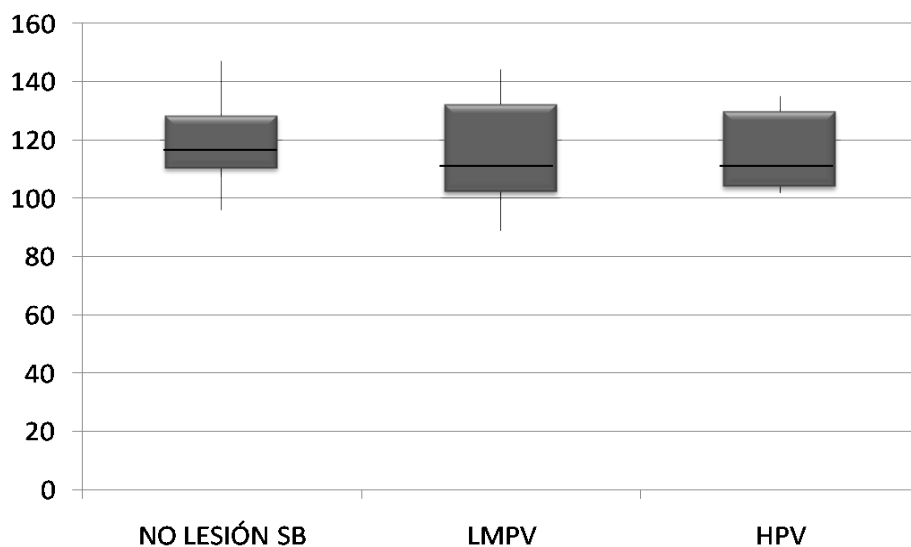
Reanimación en paritorio: La correlación es negativa entre la puntuación del CI y la reanimación practicada en el paritorio (no REA a REA V), en este caso la correlación también es débil.

-Puntuaciones de CI según TONI 2 en funciones de la existencia o no de lesión de sustancia blanca:

El análisis estratificado en el grupo de prematuros en presencia o no lesión de sustancia blanca no ha demostrado la existencia de diferencias en la puntuación media del cociente intelectual según TONI 2, con una media en el grupo de prematuros con lesión de 114,9 (DT 17,0) y de 118,7 (DT 13,4) en el grupo de prematuros sin lesión. ($p=0,31$). Cuando hemos comparado sólo a los niños con LMPV con los niños sin lesión, tampoco hemos encontrado diferencias entre las medias de ambos (LMPV 103,9 DT 18,4, no lesión 119,1 DT 13,1) ($p=0,182$) ni al comparar el grupo con LMPV y el grupo con hiperecogenicidad de sustancia blanca periventricular (115,3 DT 14,1) ($p=0,750$).

No se ha podido comparar por separado este último grupo con el grupo de niños sin lesión debido al pequeño tamaño de la muestra del grupo de niños con hiperecogenicidad de sustancia blanca periventricular.

Figura 24. Distribución por cajas de los valores de CI según lesión de sustancia blanca.



SB: sustancia blanca, LMPV: leucomalacia periventricular, HPV: hiperecogenicidad periventricular

-Puntuaciones de CI según TONI 2 en funciones de los diagnósticos durante el ingreso, variables del ingreso y las pruebas realizadas:

No hemos encontrado diferencias significativas en el resultado del CI en el grupo de prematuros al estratificar por presencia o ausencia de hemorragia intraventricular, ventriculomegalia y presencia de anomalías en la ecografía transfontanelar o en la RM cerebral. No hemos podido estratificar por presencia o ausencia de ictus arterial isquémico, trombosis de senos venosos o infarto venoso, debido a la ausencia de casos con estas complicaciones en nuestra muestra (ningún ictus arterial isquémico, 1 trombosis de senos venosos, 1 infarto venoso, ninguna hidrocefalia). (Ver tabla 10).

Tampoco hemos encontrado diferencias en el resultado del CI en el grupo de prematuros al estratificar por presencia o ausencia de las diferentes complicaciones habidas durante el periodo neonatal (pausas de apnea, hiperbilirrubinemia, displasia broncopulmonar o enfermedad de membrana hialina, hipoglucemia neonatal, anemia

con repercusión, sepsis, persistencia de circulación fetal (DAP, FOP), inestabilidad hemodinámica, enterocolitis necrotizante y retinopatía de la prematuridad. (Tabla 10).

Hemos encontrado una correlación negativa entre la puntuación del CI y los días de ingreso en neonatología (coeficiente de correlación -0,16), días de ingreso en cuidados intensivos neonatales (coeficiente de correlación -0,19) y días de ventilación mecánica (coeficiente de correlación -0,10), pero en ninguno de los casos esta correlación ha sido lo suficientemente fuerte para tener significación estadística.

-Puntuaciones de CI según TONI 2 en funciones de la exploración neurológica y el cociente de desarrollo:

No hemos encontrado diferencias en el resultado del CI al comparar en el grupo de niños prematuros, entre los niños que tenían alguna anomalía en la exploración neurológica al alta de neonatología y los que no. Sin embargo, si hemos encontrado diferencias en el CI entre los niños prematuros con anomalías en la exploración neurológica a los 2 años de vida y los que tenían una exploración normal. (111,3 DT 14,5 y 120,5 DT 13,9 $p=0,024$). (Ver figuras 25 y 26).

Figura 25. Distribución por cajas de los valores de CI según exploración neurológica en neonatología.

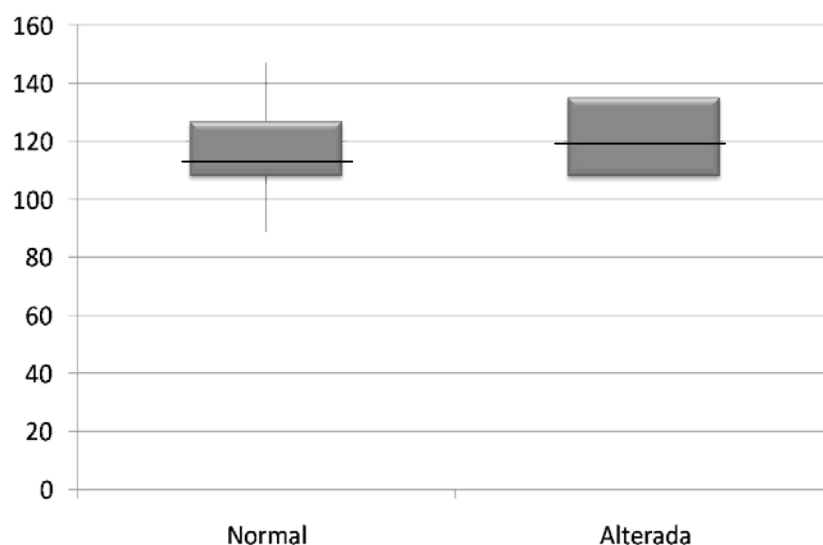
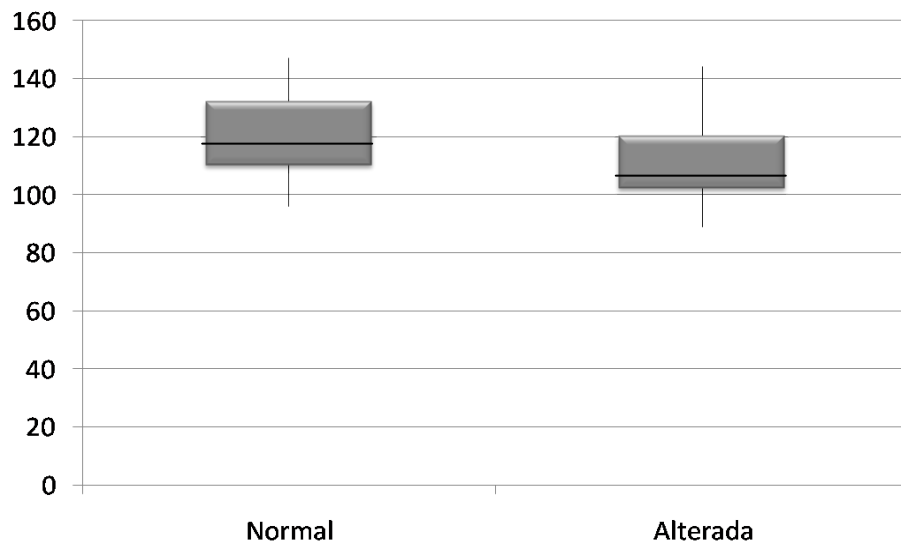


Figura 26. Distribución por cajas de los valores de CI según exploración neurológica a los 2 años de vida.



Hemos encontrado una correlación negativa entre el CI y el grado de alteración en la exploración neurológica en el momento del estudio (coeficiente de correlación -0,17) y grado de afectación motora (coeficiente de correlación -0,20). En ambos casos esta correlación ha sido demasiado débil para tener significación estadística.

También hemos encontrado una correlación negativa entre la puntuación de la clasificación de Pallás y el resultado del test, aunque ésta no ha sido estadísticamente significativa (coeficiente de correlación -0,22 $p=0,10$). Sin embargo, hemos encontrado una correlación positiva entre la puntuación del cociente de desarrollo según el test de Brunet-Lezine y el resultado del TONI 2 (coeficiente de correlación 0,50), siendo en este caso estadísticamente significativa ($p=0,005$).

Tabla 10. Puntuaciones medias de CI en casos y diagnósticos en neonatología.

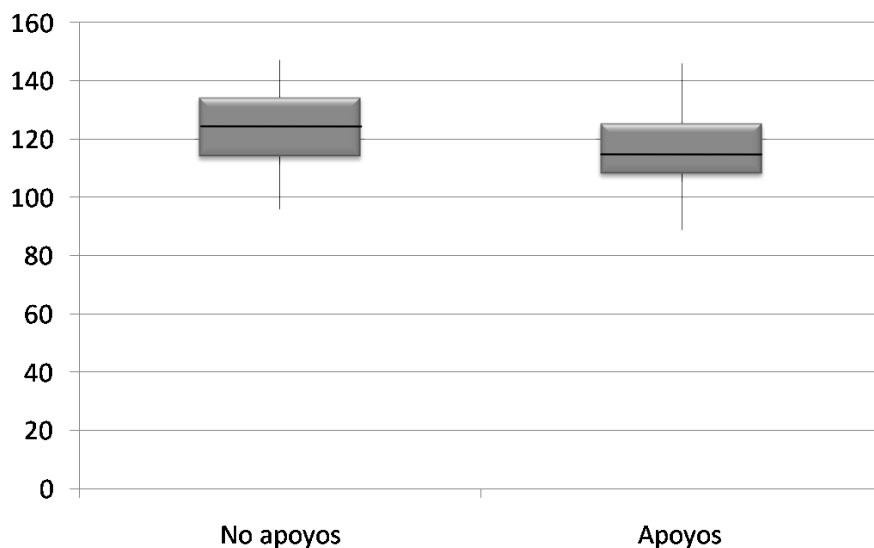
		n	Media/DT	Estadístico p
Hemorragia intraventricular	Si	27	114,0/14,2	0,24
	No	32	120,3 /14,8	
Ventriculomegalia	Si	8	118,6/17,1	0,78
	No	50	117,1/14,6	
Pausas de apnea	Si	25	114,0/14,3	0,17
	No	34	119,9/14,7	
Hiperbilirrubinemia	Si	41	115,6/13,8	0,23
	No	18	121,5/16,3	
DBP/EMH	Si	37	117,7/14,9	0,62
	No	22	116,8/14,7	
Hipoglucemia	Si	3	115,7/10,7	0,86
	No	56	117,5/15,0	
Anemia con repercusión	Si	39	115,6/14,6	0,19
	No	20	121,0/14,6	
Sepsis	Si	28	113,8/11,8	0,22
	No	31	120,6/16,5	
Persistencia circulación fetal	Si	28	118,8/14,1	0,32
	No	31	116,2/15,4	
Inestabilidad hemodinámica	Si	20	118,5/13,0	0,49
	No	39	116,8/15,6	
Enterocolitis necrotizante	Si	7	121,3/14,8	0,50
	No	52	116,9/14,8	
Retinopatía del prematuro	Si	13	113,1/11,5	0,31
	No	46	118,6/15,4	
Anomalías eco transfontanelar	Si	33	115,3/14,9	0,31
	No	26	120,0/14,4	
Anomalías RM cerebral	Si	19	116,1/17,4	0,33
	No	8	123,0/14,8	

-Puntuaciones de CI según TONI 2 en función de atención temprana, apoyos académicos

Hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en el resultado del CI entre el grupo de niños que acudió a atención temprana (115,4 DT14,2) en comparación con los que no (125,1 DT14,7) ($p=0,041$).

Hemos encontrado diferencias significativas en el resultado del CI según TONI 2 entre los niños que han recibido algún tipo de apoyo en el colegio (113,7 DT 14,4) y los que no (123,8 DT 15,2), para ambos grupos de estudio ($p=0,005$).

Figura 27. Distribución por cajas de los valores de CI según si los niños han recibido apoyo en el colegio o no.



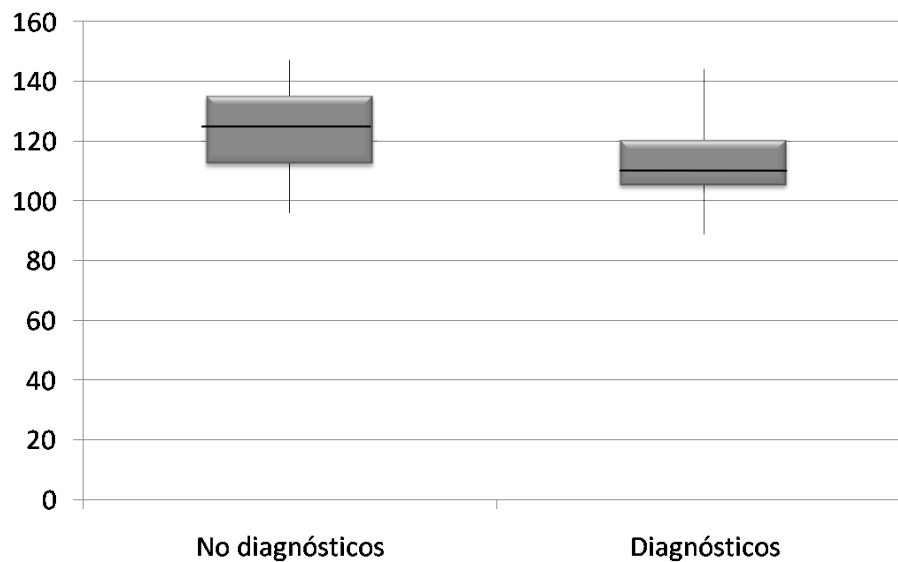
-Puntuaciones de CI según TONI 2 en función de diagnósticos neurológicos y alteraciones en el EEG.

También hemos encontrado diferencias en el CI en el grupo de niños prematuros con otros diagnósticos neurológicos (TDAH, epilepsia, alteraciones del lenguaje, alteraciones en la lectoescritura, retraso del aprendizaje y trastornos de conducta) con respecto a los que no tienen ningún diagnóstico neurológico. (112,7 DT 12,8 / 124,3 DT 14,9, $p=0,004$). Ver figura 28.

No hemos encontrado diferencias en los resultados del CI entre los niños prematuros que presentaban anomalías en el EEG (117,2 DT 23,2) y los que no (113,7 DT 14,9). ($p=0,82$)

Tampoco hemos hallado diferencias en el CI entre los niños con alteraciones neurosensoriales leves (104,5 DT 18,4) y los que no (122,2 DT 15,2). ($p=0,08$)

Figura 28. Distribución por cajas de los valores de CI en función de presencia o ausencia de diagnósticos neurológicos.



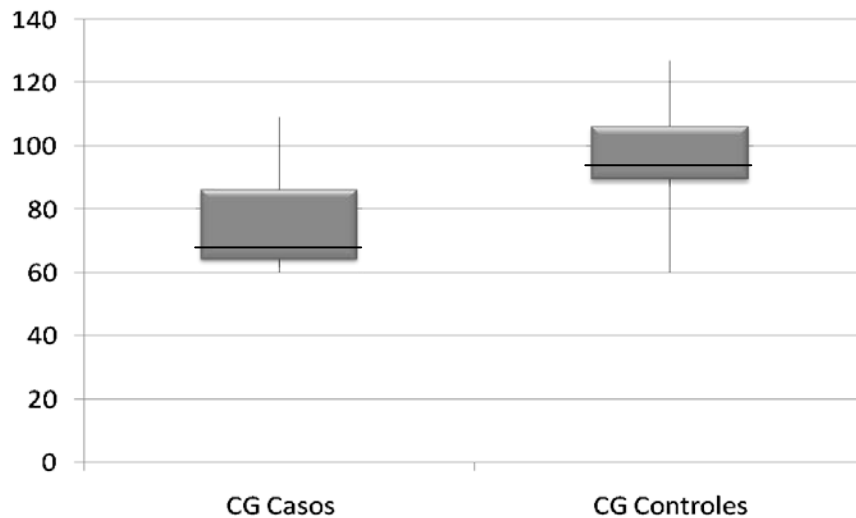
IV.6.2. Test grafomotor de Pascual

Todos los niños en ambos grupos realizaron el test grafomotor de Pascual o test que evalúa la madurez para la copia de dibujos en la infancia y la habilidad grafomotriz. Las puntuaciones medias del cociente grafomotor (CG) fueron de 76,8 (DT 14,8) en el grupo de niños prematuros y de 98,3 (DT 12,5) en el grupo control. Estas diferencias han resultado ser estadísticamente significativas ($p<0,001$).

Desde el punto de vista clínico estas diferencias también son significativas puesto que la puntuación media del cociente grafomotor en el grupo control ha sido normal (valores medios poblacionales) y sin embargo la media del cociente grafomotor en el

grupo de prematuros es baja con respecto a los valores de la población general de la misma edad y nivel educativo.

Figura 29. Distribución por cajas de los valores de CG de Pascual en ambos grupos.

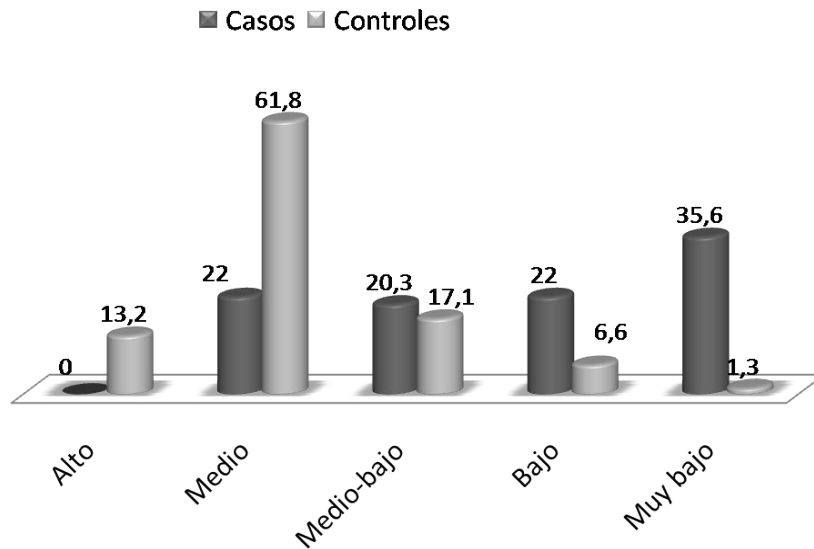


La distribución de las puntuaciones en ambos grupos fue la que se muestra en la siguiente tabla. Las diferencias han resultado significativas en el grupo de CG bajo y muy bajo y en el grupo de CG medio ($p < 0,05$).

Tabla 11. Clasificación puntuaciones CG de Pascual.

CG Pascual	CASOS	CONTROLES	Estadístico p
Alto (111-120)	0 (0%)	10 (13,2%)	$>0,05$
Medio (90-110)	13 (22,0%)	47 (61,8%)	$>0,05$
Medio-bajo (80-89)	12 (20,3%)	13 (17,1%)	$>0,05$
Bajo (70-79)	13 (22,0%)	5 (6,6%)	$<0,05$
Muy bajo (<70)	21 (35,6%)	1 (1,3%)	$<0,05$

Figura 30. Clasificación de las puntuaciones del CG de Pascual en ambos grupos.



Valores expresados en porcentaje %.

En la tabla podemos observar cómo más de la mitad de los niños prematuros obtienen puntuaciones de CG de Pascual en el rango bajo o muy bajo y ninguno de ellos obtiene puntuaciones altas, a diferencia del grupo control en el que la mayoría de los controles obtienen puntuaciones del CG medias y en 13,2% de los mismos las puntuaciones son superiores a la media.

-Puntuaciones de CG de Pascual en función de puntuación en el CI según Toni 2:

Hemos encontrado una correlación positiva entre la puntuación en el CI según el test Toni 2 y la puntuación en el test grafomotor de Pascual (coeficiente de correlación=0,31 $p=0,01$). Sin embargo, las diferencias encontradas en las puntuaciones medias del CG entre ambos grupos se han mantenido prácticamente sin cambios al realizar el análisis multivariante en función de los valores del CI : 78,3 (DT 14,8) en el grupo de niños prematuros y de 98,3 (DT 12,5) en el grupo control. (+20 puntos controles $p=0,04$).

-Puntuaciones de CG de Pascual en funciones de las variables demográficas:

Sexo: No hemos encontrado diferencias en las puntuaciones del test en función del sexo.

Tabla 12. Puntuaciones medias CG de Pascual en función del sexo.

	CASOS Media /DT	CONTROLES Media /DT	GLOBAL Media /DT
Varones	73,7 (13,2)	99,5 (12,3)	88,5 (18,0)
Mujeres	80,4 (16,0)	96,6 (12,8)	89,3 (16,3)
Estadístico p	0,10	0,42	0,76

Raza y nivel socioeconómico: No hemos podido comparar las puntuaciones en ambos grupos en función de la raza ni del nivel socioeconómico debido a que la mayoría de los niños de ambos grupos pertenecían al mismo grupo (raza caucásica y nivel socioeconómico medio).

-Puntuaciones de CG de Pascual en funciones de las variables perinatales:

Edad gestacional: Cuando hemos realizado la comparación del CG Pascual estratificando en grupos de edad gestacional (24-28, 29-32, 33-36, >37) hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar cada uno de los grupos con el grupo control (>37 semanas) ($p < 0,005$). La mayor diferencia la hemos encontrado en el grupo de 33-36 semanas de edad gestacional. Al comparar los tres primeros grupos entre sí, no hemos encontrado diferencias en la puntuación del test salvo cuando hemos comparado el grupo de 33-36 semanas con el de 29-32 semanas, siendo la puntuación media del primer grupo significativamente más baja ($p = 0,01$).

No hemos encontrado ninguna correlación estadísticamente significativa entre la puntuación obtenida en el CG de Pascual y la edad gestacional.

Peso al nacimiento: Sin embargo, si hemos encontrado una correlación positiva entre la puntuación del CG y el peso al nacimiento (coeficiente de correlación=0,51, $p=0,01$). Cuando hemos comparado las puntuaciones del CG entre los niños con CIR (77,5 DT 13,7) y los que no (90,2 DT 17,2), se han observado menores puntuaciones en el grupo de niños con CIR, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,008$).

Figura 31. Distribución por cajas de los valores de CG según edad gestacional

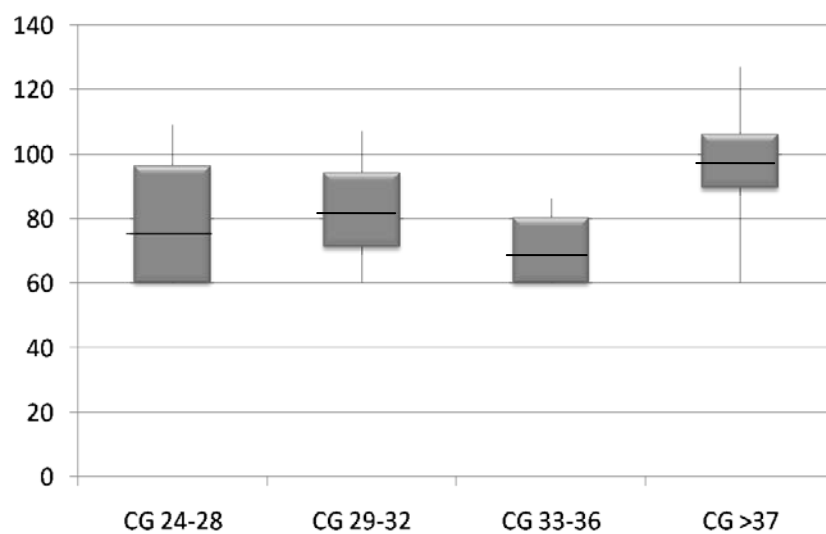


Figura 33. Distribución por cajas de los valores de CG según CIR o no CIR

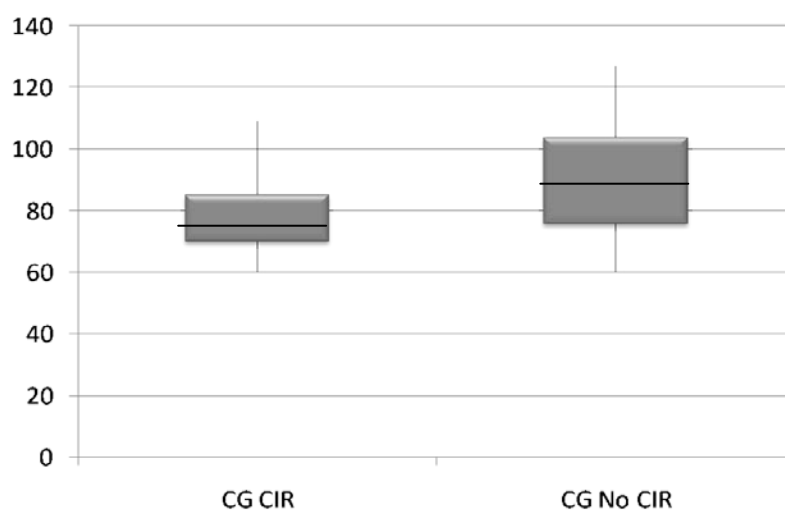
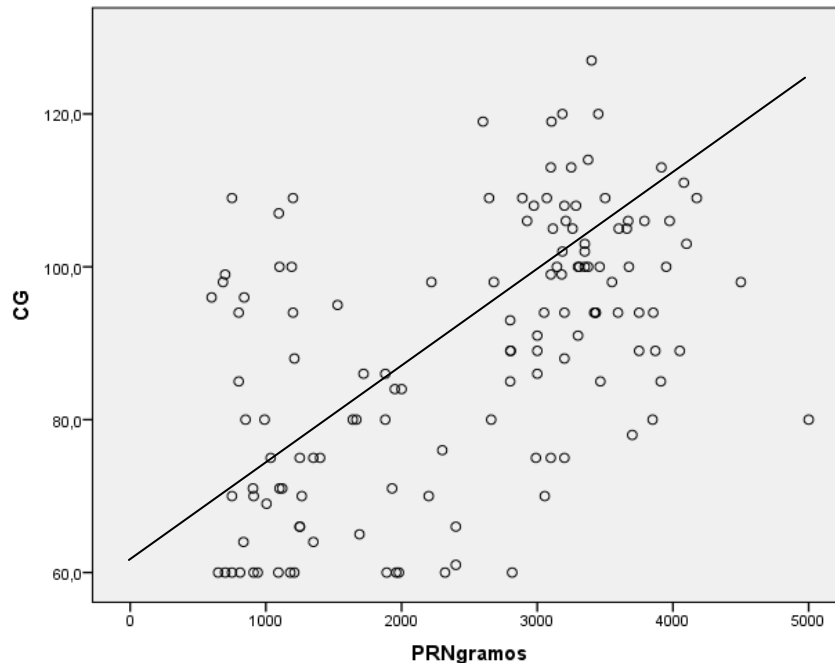


Figura 33. Correlación entre CG de Pascual y peso al nacimiento.



Embarazo de riesgo: Los niños que tuvieron un embarazo de riesgo (en ambos grupos) obtuvieron menores puntuaciones de media en el test grafomotor en comparación con los niños sin factores de riesgo durante el embarazo (82,9 DT 17,7) y (94,6 DT 14,7) respectivamente, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

Factores adversos durante el parto: No hemos encontrado diferencias en los resultados del CG al comparar el grupo de niños que tuvieron factores adversos durante el parto (85,3 DT 15,5) y el que no los tuvo (89,9 DT 17,7). ($p = 0,19$).

Tipo de parto: Tampoco hemos encontrado diferencias en el resultado del test al estratificar según tipo de parto (eutócico (90,8 DT 19,1), instrumental (97,5 DT 8,2), cesárea (85,4 DT 16,0)) excepto al comparar entre parto instrumental y cesárea, siendo la media de CG menor en el grupo de niños nacidos por cesárea, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,016$).

Corticoides: No hemos encontrado diferencias en el grupo de prematuros al estratificar los resultados del CG en función de si han recibido 2 (76,5 DT 14,6), 1 (81,6 DT 13,1) o ninguna dosis de corticoides antenatales (75,9 DT 16,2).

Figura 34. Distribución por cajas de los valores de CG y embarazo de riesgo

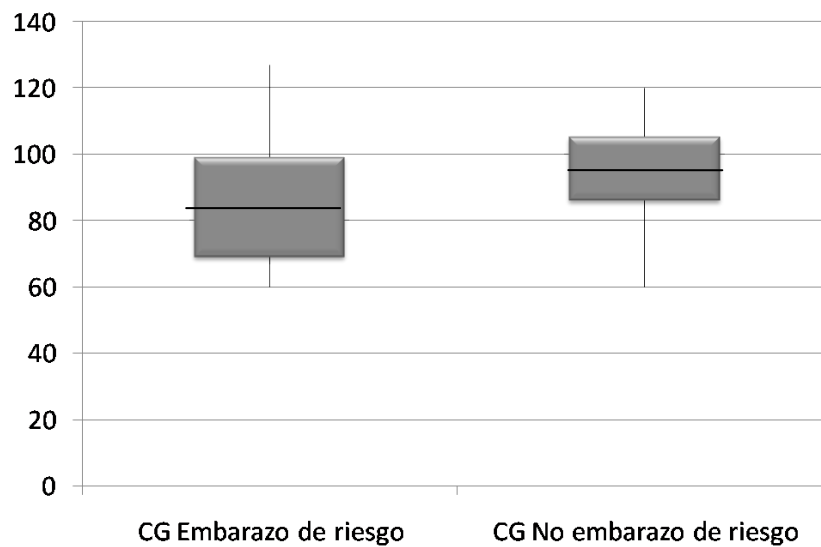
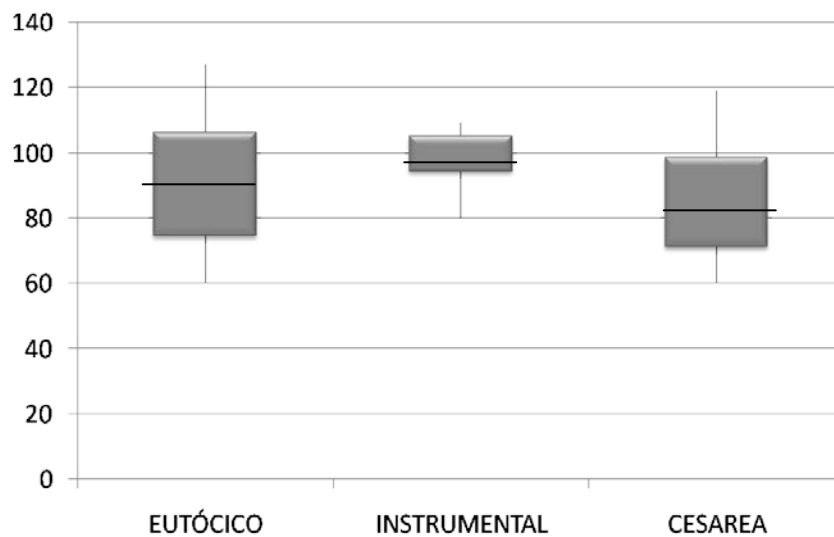


Figura 35. Distribución por cajas de los valores de CG según tipo de parto.



Test de Apgar a 1 y 5 minutos: Hemos encontrado una correlación positiva entre la puntuación en el test de Apgar al minuto y a los 5 minutos y los resultados del CG. En ambos casos la correlaciones han sido fuertes, llegando a la significación estadística (apgar 1 coeficiente de correlación=0,41, apgar 5 coeficiente de correlación=0,48), $p<0,01$.

Figura 36. Correlación entre CG de Pascual y Apgar al minuto 1.

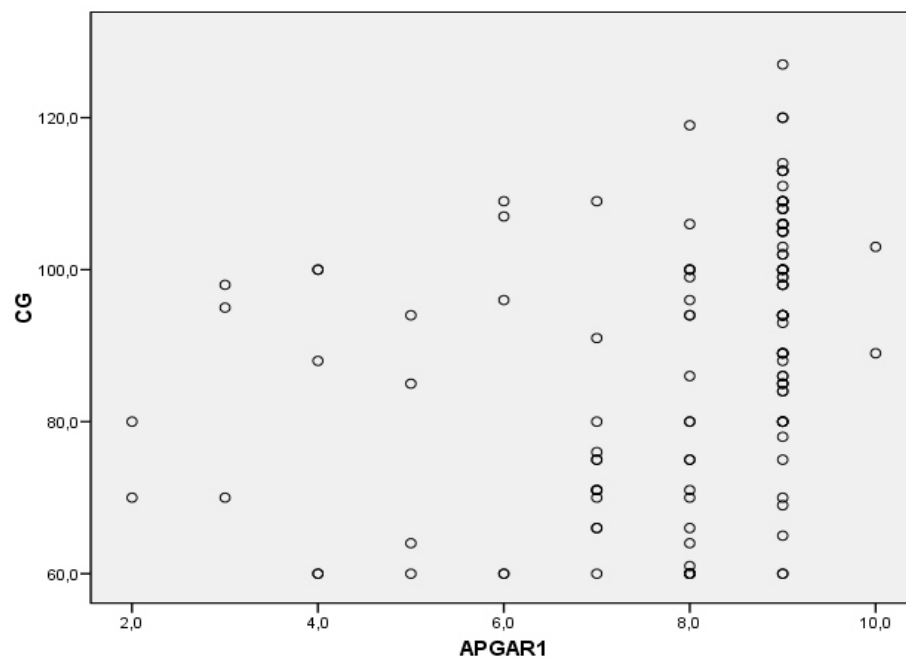
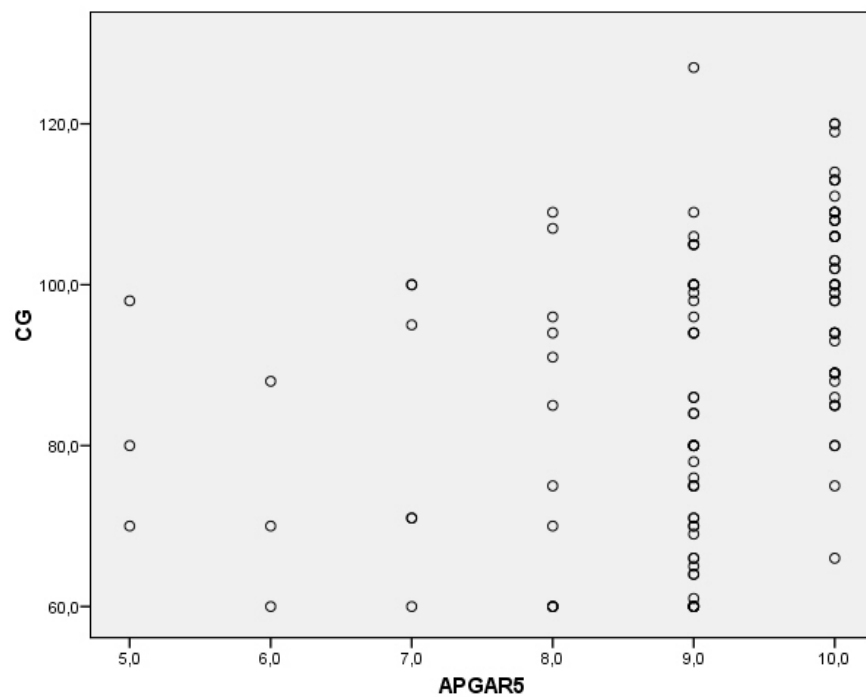
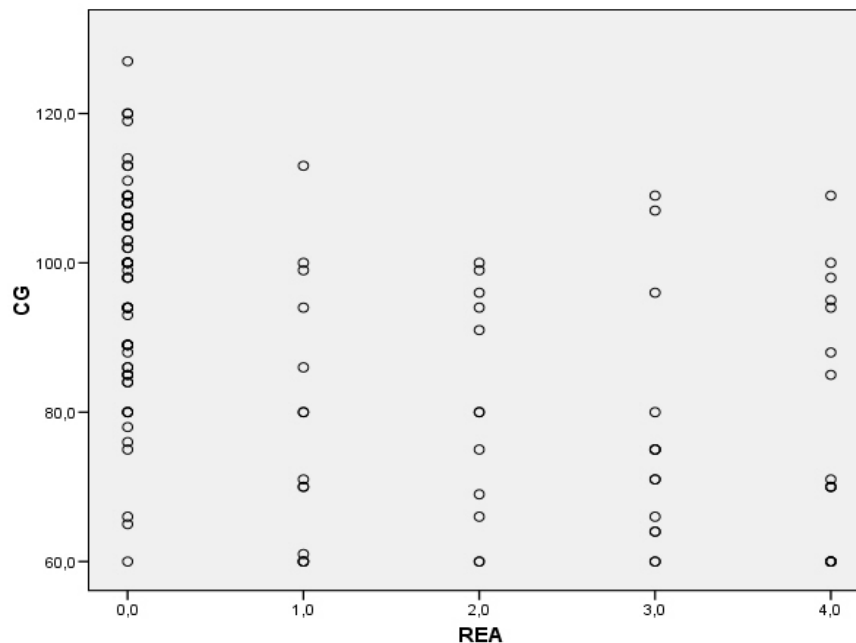


Figura 37. Correlación entre CG de Pascual y Apgar al minuto 5.



Reanimación en paritorio: Sin embargo la correlación ha sido negativa entre la puntuación del CG y la reanimación practicada en el paritorio (no REA a REA V), siendo esta correlación fuerte (coeficiente de correlación=-0,495, $p<0,01$).

Figura 38. Correlación entre CG de Pascual y reanimación en paritorio.

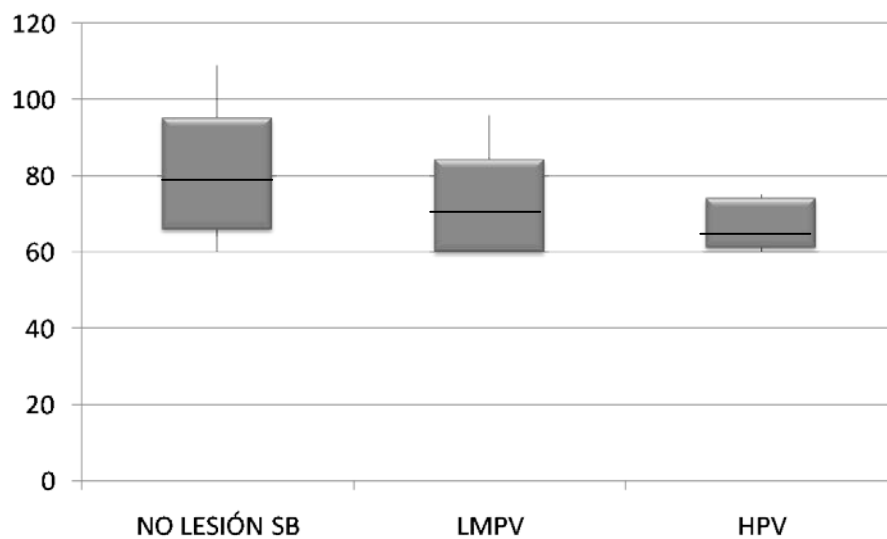


-Puntuaciones de CG de Pascual en funciones de la existencia o no de lesión de sustancia blanca:

También hemos analizado si existen diferencias en las puntuaciones obtenidas en el CG de Pascual en función de la presencia o no de lesión de la sustancia blanca periventricular (leucomalacia periventricular o hiperecogenicidad de sustancia blanca periventricular por ecografía). La puntuación media del CG de Pascual en el grupo de niños prematuros con lesión de sustancia blanca periventricular (72,3 DT 13,7) es significativamente menor que en el grupo de prematuros sin lesión de sustancia blanca (79,1 DT 15,0) con una $p=0,046$. Estas diferencias se mantienen cuando hemos comparado únicamente el grupo de prematuros con LMPV (71,6 DT 13,9) con el grupo de niños prematuros sin lesión (79,1 DT 6,8) ($p=0,028$) pero no existen diferencias al comparar las medias entre niños con LMPV (71,6 DT 13,9) y con hiperecogenicidad de sustancia blanca periventricular (67,5 DT 6,8) entre sí ($p=0,963$). No se ha podido

comparar por separado este último grupo con el grupo de niños sin lesión debido al pequeño tamaño muestral del mismo.

Figura 39. Distribución por cajas de los valores de CG según lesión de sustancia blanca.



-Puntuaciones de CG de Pascual en función de los diagnósticos y variables durante el ingreso y las pruebas realizadas:

No hemos encontrado diferencias significativas en el resultado del CG en el grupo de prematuros al estratificar por presencia o ausencia de hemorragia intraventricular, hidrocefalia, ventriculomegalia y presencia de anomalías en la ecografía transfontanelar o en la RM cerebral. No hemos podido estratificar por presencia o ausencia de ictus arterial isquémico, trombosis de senos venosos o infarto venoso, debido a la ausencia de casos con estas complicaciones en nuestra muestra (ningún ictus arterial isquémico, 1 trombosis de senos venosos, 1 infarto venoso). Ver tabla 13.

Tampoco hemos encontrado diferencias en el resultado del CG en el grupo de prematuros al estratificar por presencia o ausencia de las diferentes complicaciones habidas durante el periodo neonatal (pausas de apnea, hiperbilirrubinemia, displasia broncopulmonar o enfermedad de membrana hialina, hipoglucemia neonatal, anemia con repercusión, sepsis, persistencia de circulación fetal (DAP, FOP), inestabilidad hemodinámica, enterocolitis necrotizante y retinopatía de la prematuridad. Ver tabla 13.

Hemos encontrado una correlación negativa entre la puntuación del CG y los días de ingreso en neonatología (coeficiente de correlación $-0,11$ $p=0,41$), días de ingreso en cuidados intensivos neonatales (coeficiente de correlación $-0,12$ $p=0,38$) y días de ventilación mecánica (coeficiente de correlación $0,20$ $p=0,14$). En todos los casos la correlación ha sido débil y no llega a la significación estadística.

-Puntuaciones de CG de Pascual en función de la exploración neurológica y el cociente de desarrollo:

No hemos encontrado diferencias en el resultado del CG al comparar en el grupo de niños prematuros, entre los niños que tenían alguna anomalía en la exploración neurológica al alta de neonatología y los que no. Sin embargo, si hemos encontrado diferencias en el CG entre los niños prematuros con anomalías en la exploración neurológica a los 2 años de vida y los que tenían una exploración normal. (68,4 DT 10,2 y 81,1 DT 15,1, $p=0,001$). Ver figura 40.

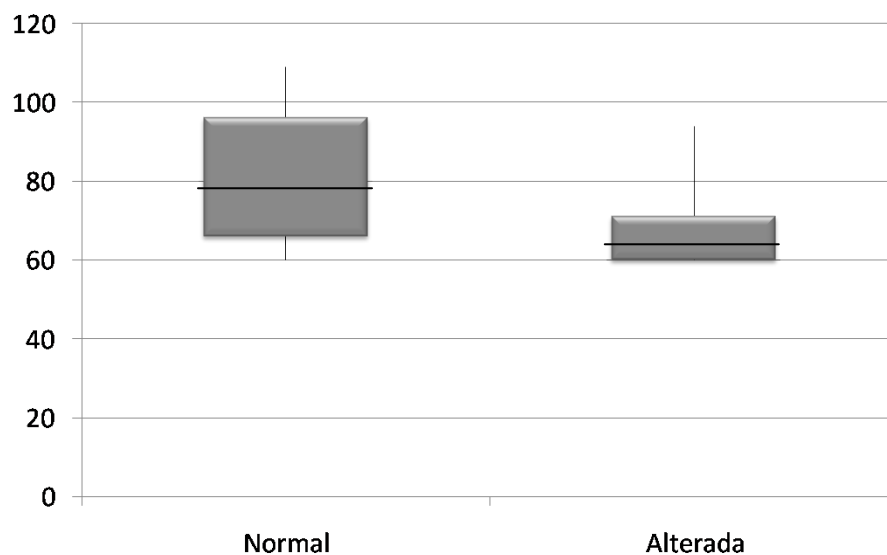
Hemos encontrado una correlación negativa entre el grado de alteración en la exploración neurológica en el momento del estudio (coeficiente de correlación $-0,19$ $p=0,16$) y grado de afectación motora (coeficiente de correlación $-0,33$). Sólo en este último caso (grado de afectación motora), la correlación ha sido significativa ($p=0,01$). En el primer caso la correlación ha sido débil.

Tabla 13. Puntuaciones medias de CG en casos y diagnósticos en neonatología.

		n	Media/DT	Estadístico p
Hemorragia intraventricular	Si	27	76,4/14,4	0,89
	No	32	77,1 /15,4	
Ventriculomegalia	Si	8	76,1/17,5	0,60
	No	50	77,0/14,7	
Pausas de apnea	Si	25	75,5/16,1	0,37
	No	34	77,7/14,0	
Hiperbilirrubinemia	Si	41	76,5/15,2	0,79
	No	18	77,3/14,9	
DBP/EMH	Si	37	76,9/15,2	0,99
	No	22	76,5/14,6	
Hipoglucemia	Si	3	84,3/12,1	0,29
	No	56	76,4/15,0	
Anemia con repercusión	Si	39	78,3/16,5	0,58
	No	20	73,8/10,7	
Sepsis	Si	28	78,3/17,6	0,86
	No	31	75,4/11,9	
Persistencia circulación fetal	Si	28	78,2/15,8	0,59
	No	31	75,5/14,1	
Inestabilidad hemodinámica	Si	20	76,1/17,0	0,46
	No	39	77,1/13,8	
Enterocolitis necrotizante	Si	7	72,6/15,1	0,41
	No	52	77,3/14,9	
Retinopatía del prematuro	Si	13	76,3/16,8	0,73
	No	46	76,9/14,4	
Anomalías eco transfontanelar	Si	33	74,8/14,4	0,20
	No	26	79,2/15,3	
Anomalías RM cerebral	Si	19	76,3/15,5	0,90
	No	8	75,8/13,9	

También hemos encontrado una correlación negativa entre la puntuación de la clasificación de Pallás y el resultado del test, (coeficiente de correlación -0,37) que es estadísticamente significativa ($p=0,004$) y una correlación positiva entre la puntuación del cociente de desarrollo según el test de Brunet-Lezine y el resultado del CG de Pascual (coeficiente de correlación 0,25), aunque ésta no es suficientemente fuerte para ser significativa. ($p=0,20$)

Figura 40. Distribución por cajas de los valores de CG según exploración neurológica a los 2 años de vida.

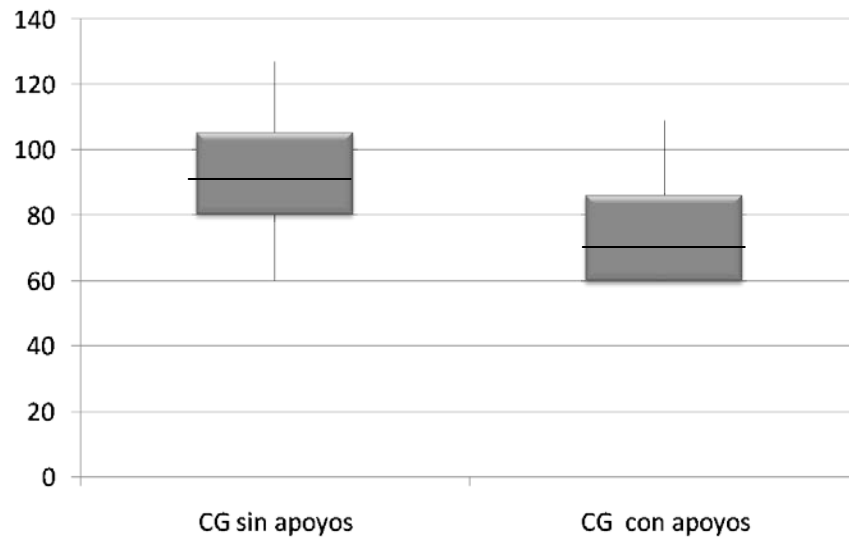


-Puntuaciones de CG de Pascual en función de atención temprana, apoyos académicos.

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en el resultado del CG entre el grupo de niños que acudió a atención temprana (76,2 DT 14,9) y el que no (78,8 DT 15,2) ($p=0,51$).

Hemos encontrado diferencias significativas en el resultado del CG entre los niños que han recibido algún tipo de apoyo en el colegio (74,6 DT 15,9) y los que no (92,6 DT 15,6), para ambos grupos de estudio ($p<0,001$).

Figura 41. Distribución por cajas de los valores de CG en función de los apoyos en el colegio.



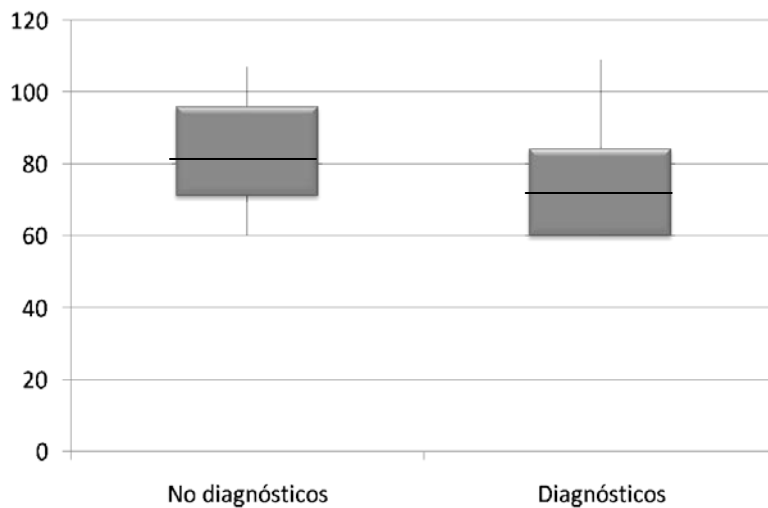
-Puntuaciones de CG de Pascual en función de diagnósticos neurológicos y alteraciones en el EEG.

También hemos encontrado diferencias en el CG en el grupo de niños prematuros con otros diagnósticos neurológicos (73,1 DT 14,7) (TDAH, epilepsia, alteraciones del lenguaje, alteraciones en la lectoescritura, retraso del aprendizaje y trastornos de conducta) con respecto a los que no tienen ningún diagnóstico neurológico (82,1 DT 13,6) ($p=0,009$). Ver figura 42.

No hemos encontrado diferencias en los resultados del CG entre los niños prematuros que presentaban anomalías en el EEG y los que no.

Sin embargo, si hemos hallado diferencias en el CG entre los niños con alteraciones neurosensoriales leves y los que no ($p=0,02$). En todos los casos se trataba de niños con afectación visual leve y en uno además afectación auditiva leve.

Figura 42. Distribución por cajas de los valores de CI en función de presencia o ausencia de diagnósticos neurológicos



IV.6.3. WISC-IV O WISC-R

Se recogieron los datos de los test que miden el coeficiente intelectual (CI) realizados antes del comienzo del estudio en los niños de ambos grupos, concretamente se recogieron los datos de los test de WISC y del WISC-R.

A ninguno de los niños del grupo control se les había realizado alguno de estos test hasta el momento del estudio.

En el grupo de prematuros, únicamente se han podido recoger los datos de los test en un total de 17 niños (28,8%). De estos, se les pasó el test de WISC-IV a 12 niños (20,3%) y el test de WISC-R a 5 niños. (8,5%)

Los valores medios del CI total y de cada uno de los subtipos se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 14. Puntuaciones test WISC-IV y WISC-R

	n	Media	DT
CI total	17	97,1	16,3
CI manipulativo	5	90,6	10,4
CI verbal	5	94,6	20,0
Memoria de trabajo	9	92,3	13,9
Razonamiento perceptivo	9	96,2	14,4
Velocidad de procesamiento	10	95,3	12,5
Capacidad verbal	10	96,7	18,8

V. DISCUSIÓN

V. DISCUSIÓN

Diferentes estudios demuestran que los niños con antecedentes de prematuridad presentan mayor riesgo de sufrir algún tipo de problema en el neurodesarrollo. En algunos casos el anormal desarrollo cerebral y las lesiones típicas del cerebro inmaduro llevan a problemas neurológicos graves como parálisis cerebral, retraso mental o trastorno generalizado del desarrollo^{6; 23-26; 124; 133; 145-147}. Según el estudio realizado recientemente por Jarjour, la tasa de problemas neurológico graves en prematuros extremos (menos de 25 semanas) es muy elevada, llegando a ser de más del 50% según algunas series, y un 20% de estos niños presentan algún tipo de problemas en el desarrollo neurológico a medio-largo plazo¹³³. Sin embargo, alteraciones menos graves pueden ponerse de manifiesto en la edad escolar en forma de trastorno de aprendizaje, retraso del lenguaje, trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad, alteraciones de conducta y otras patologías neuropsiquiátricas que pueden interferir en el normal neurodesarrollo del niño^{3; 6; 9; 33; 131; 148-150}. Entre las funciones superiores que con mayor frecuencia se ven alteradas, las funciones visuoespaciales son las que ocupan uno de los primeros puestos, debido a las características y a la localización anatómica propia de la lesión cerebral del niño prematuro, que afecta preferentemente a la sustancia blanca periventricular de regiones parieto-temporo-occipitales y al tálamo, áreas muy implicadas en el procesamiento de la información visual, con mayor predilección por las áreas que conforman la ruta dorsal de procesamiento visual^{105; 106; 114; 151}.

En este estudio, hemos valorado la capacidad para la copia de dibujos y con ello la habilidad grafomotriz, en un grupo de niños prematuros en edad escolar sin secuelas neurológicas o con secuelas leves y lo hemos comparado con un grupo control de niños en el mismo rango de edad nacidos a término con las mismas características. Por otra parte los niños de ambos grupos han realizado un test para medir la capacidad cognitiva sin influencia del lenguaje para comprobar que no hubiera diferencias importantes desde el punto de vista clínico en el CI que pudieran influir en la realización del test grafomotor. Por último, hemos analizado la relación existente entre los resultados de ambos test y la presencia de diferentes factores de riesgo pre y perinatales así como con la evolución neurológica y la presencia o no de otras comorbilidades neuropsiquiátricas.

V.1. COMPLICACIONES PRE Y PERINATALES.

Los niños prematuros presentan con mayor frecuencia que la población general antecedentes de embarazo de riesgo y complicaciones periparto, siendo en muchas ocasiones las responsables de que el parto se produzca prematuramente¹⁵². De la misma manera, teniendo en cuenta la inmadurez global del niño prematuro y en especial su mayor vulnerabilidad neurológica¹³⁰ que les hace muy sensibles a cualquier evento adverso y a los fenómenos de hipoxia-isquemia, también se registran tasas mucho más elevadas de complicaciones durante los primeros meses de vida que las registradas en el grupo de niños nacidos a término¹⁵³. Nuestro estudio muestra una tasa de factores de riesgo durante el embarazo y de complicaciones posteriores superponibles a las descritas en la literatura^{31; 153}. Encontramos una tasa de embarazo de riesgo 5 veces mayor que en el grupo control, siendo los factores de riesgo más frecuentes la preeclampsia-eclampsia materna y la amenaza de parto pretérmino. A su vez son las dos principales causas de parto prematuro en nuestra muestra. Así mismo, la tasa de factores adversos durante el parto ha resultado ser 2 veces mayor en el grupo de prematuros siendo el registro patológico y la patología placentaria y del cordón los dos factores adversos más frecuentes en nuestro grupo de estudio. El grupo de estudio, como es de esperar, presenta además una tasa de complicaciones y diagnósticos durante su ingreso mucho más elevada que en el grupo control. Las comorbilidades neuropsicológicas encontradas en ambos grupos se comentan en el siguiente punto. En cuanto a otras enfermedades no neurológicas, en el grupo de prematuros hemos encontrado el doble de incidencia de otras enfermedades que en el grupo control, siendo la patología respiratoria en ambos grupos, la patología más frecuente. Estos hallazgos concuerdan con los descritos en la literatura^{24; 25; 28; 124}.

V.2. COMORBILIDADES NEUROPSIQUIÁTRICAS.

En nuestro estudio cerca del 60% de los niños con antecedentes de prematuridad presentaba alguna comorbilidad neuropsiquiátrica frente al 1% de niños del grupo control. Estos datos son superponibles a los referidos en estudio previos en los que los problemas en el neurodesarrollo están presente en más de la mitad de los niños con antecedentes de prematuridad^{6; 33; 148; 149; 154; 155}, siendo estos más frecuentes y más graves a menor edad gestacional, menor peso al nacimiento y mayor grado de lesión

cerebral en las pruebas de neuroimagen^{6; 23; 33; 94; 95; 149}. De la misma manera, el retraso del aprendizaje y el trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad han sido los problemas más frecuentes en nuestro grupo de estudio^{132; 148}. En el metaanálisis realizado por Buttha y colaboradores, se muestra una mayor frecuencia de problemas de aprendizaje y de conducta en los niños prematuros con un riesgo de padecer TDAH de hasta 2,6 veces más que en el grupo de niños nacidos a término⁶. Otros problemas que hemos registrado han sido alteraciones en el desarrollo de lenguaje (trastorno específico del lenguaje, dislalia y dislexia) y otros problemas de conducta así como trastornos afectivos. El estudio EPIPAGE que ha seguido prospectivamente durante 5 años el desarrollo neuropsicológico de un grupo de niños nacidos prematuramente frente a un grupo control de niños nacidos a término, constata que con independencia del CI y del estatus socioeconómico familiar, los niños prematuros presentan mayor riesgo de trastornos de conducta, TDAH, ansiedad y trastornos afectivos³³. Por otra parte un peor CI y un peor estatus sociocultural de la familia aumentan el riesgo de padecer estos trastornos^{32; 33}. De la misma manera, el estudio de Singh y colaboradores muestra datos similares con mayores tasas de trastornos mentales y de conducta y mayor tasa de TDAH en el grupo de prematuros, siendo estas tasas mayores a menor edad gestacional y menor peso al nacimiento.^{154; 156; 157} Dado que el número de prematuros menores de 26 semanas incluidos en el estudio ha sido bajo, no hemos podido determinar si estas alteraciones también han sido más frecuentes a menor edad gestacional, aunque sí lo han sido a menor peso al nacimiento.

V.3. RENDIMIENTO ACADÉMICO.

Al comparar el rendimiento académico en ambos grupos, hemos encontrado diferencias significativas, a expensas de un rendimiento académico más bajo en el grupo de niños prematuros. En el grupo de casos, aproximadamente el 10% de los niños no estaban cursando el curso que les correspondía y había tenido que repetir al menos un curso, sin embargo todos los niños del grupo control estaban cursando el curso que les correspondía por edad. Además el 44% de los niños prematuros tenían uno o más apoyos en el colegio frente al 2% de los niños del grupo control. A pesar de que en ambos grupos alrededor del 50% de los niños tenían un rendimiento escolar adecuado, al estratificar el rendimiento escolar en grados de peor a mejor rendimiento, hemos encontrado diferencias importantes para los grupos de rendimiento regular y malo al que pertenecen más niños prematuros y también para el grupo de rendimiento escolar muy bueno que está integrado mayoritariamente por niños del grupo control.

Es decir, los niños prematuros de nuestro estudio tienen peor rendimiento académico en comparación con el grupo de niños nacidos a término. De la misma manera, en la literatura encontramos datos similares a los referidos^{6; 94; 148; 158; 159}. Así en el estudio realizado por Ment, un 50% de los niños prematuros precisaba algún tipo de apoyo y el 15% había tenido que repetir al menos un curso escolar²³. El metaanálisis publicado a este respecto por Aarnoudse-Moens y colaboradores en el año 2009 que incluye 14 estudios realizados entre 1998 y 2008 concluye que los niños prematuros presentan mayores tasas de problemas académicos y de conducta, así como mayores tasas de déficit de atención y de alteraciones en las funciones ejecutivas¹⁵⁸. Además observan que estas alteraciones aparecen más frecuentemente a menor edad gestacional y menor peso al nacimiento¹⁵⁸. También en nuestro estudio, los niños con menor peso al nacimiento y menor edad gestacional han tenido peor rendimiento académico y han precisado más frecuentemente apoyos en el colegio.

V.4. EVALUACIONES NEUROPSICOLÓGICAS

En nuestro estudio hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar las puntuaciones medias de los test psicométricos realizados en ambos grupos.

En cuanto a las puntuaciones del test para medir la capacidad cognitiva sin influencia del lenguaje (Toni 2) hemos encontrado hasta casi 10 puntos de diferencia entre las puntuaciones medias del grupo de prematuros y las puntuaciones del grupo control, a expensas de peores resultados en el grupo de prematuros. A pesar de que existe significación estadística, las medias de CI en ambos grupos se encuentran dentro del rango medio normal poblacional (casos 117,4 DT 14,7; controles 125,0 DT 15,4), por lo que consideramos que no existen diferencias desde el punto de vista clínico, que además puedan influir en la realización del test grafomotor. Al comparar los rangos de valores de CI, si hemos encontrado diferencias a favor del grupo control, para el grupo de valores de CI muy altos. Nuestros hallazgos son comparables a los descritos en otros estudios realizados con anterioridad^{6; 23; 94; 160-162}. De esta manera en el metaanálisis realizado por Bhutta y colaboradores, también se detectaron diferencias similares⁶. Estudios más recientes como el metaanálisis de Jarjour¹³³ publicado en el año 2015 y el estudio de Luu⁷ realizado en adolescentes con antecedentes de prematuridad muestran peores puntuaciones en los test que valoran el CI con mayores tasas de retraso cognitivo y problemas en el neurodesarrollo en el grupo de

prematuros en comparación con sus homólogos nacidos a término. Puesto que uno de los requisitos fundamentales para poder ser incluidos en el estudio ha sido la ausencia de retraso mental, las diferencias encontradas en el CI entre ambos grupos no son tan importantes como las que pueden verse descritas en otras publicaciones^{25;119;124;160;161}.

También hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar las puntuaciones medias del test grafomotor de Pascual en ambos grupos, siendo peores los resultados en el grupo de niños prematuros. Estas diferencias han sido más evidentes que para el test de capacidad cognitiva sin influencia del lenguaje, detectándose hasta más de 20 puntos de diferencias entre ambos grupos. En este caso, las diferencias se consideran además clínicamente significativas, puesto que la media en el grupo control se encuentra dentro del rango medio poblacional (98,3 DT 12,5), mientras que el resultado medio del test para el grupo de prematuros se considera bajo en comparación a la población general de su misma edad (76,8 DT 14,8). Al comparar los grupos de valores de CG, también hemos encontrado diferencias significativas para los rangos de CG bajo y muy bajo a expensas del grupo de prematuros. Si bien hemos encontrado una correlación positiva entre la puntuación del CI y la del CG, las diferencias encontradas en las puntuaciones medias en el CG entre ambos grupos se han mantenido con independencia del resultado del CI en el análisis multivariante, es decir, las alteraciones visuoespaciales aparecen en el niño prematuro a pesar de su CI, y además pueden llegar a ser importantes. En este sentido, el test grafomotor de Pascual ha demostrado tener mayor sensibilidad para detectar las alteraciones visuoespaciales y visuoperceptivas. Entre las funciones cognitivas más susceptibles de verse alteradas en los sujetos nacidos prematuramente, las funciones ejecutivas, y especialmente las funciones visuoespaciales, son las que con mayor frecuencia encontramos afectadas^{4; 7; 87; 88; 118; 131; 163}. La disfunción visuoespacial se manifiesta ya en la edad escolar pero puede permanecer alterada en la vida adulta con independencia del CI e incluso en ausencia de lesión evidente en las pruebas de neuroimagen realizadas diferidamente en el tiempo^{4; 7; 87; 88; 118; 164}. Uno de los estudios publicados más recientemente va más allá y demuestra la presencia de alteraciones en las funciones ejecutivas, fundamentalmente memoria de trabajo, memoria visuoespacial y habilidades visuconstructivas así como otras alteraciones cognitivas y mayor riesgo de demencia en la edad adulta tardía, de tal manera que los autores consideran la prematuridad como un factor de riesgo independiente para desarrollar demencia en la vejez¹³¹.

-Variables demográficas:

Analizando las puntuaciones en función de los diferentes factores demográficos, no hemos encontrado diferencias en ninguno de los test al estratificar por sexo, raza y nivel socioeconómico. En este último caso cabe destacar que casi todos los niños en ambos grupos pertenecían a familias con un nivel socioeconómico medio o medio alto y por lo tanto, no hemos encontrado diferencias a este respecto. Sin embargo algunos estudios muestran que el nivel socioeconómico y en especial el nivel educativo de la madre, influye de una manera significativa en el desarrollo de las funciones cognitivas en el niño prematuro^{29; 32; 124; 161; 165}. De la misma manera casi todos los niños de ambos grupos eran de raza caucásica con poca representación del resto de razas. En la literatura algunos estudios encuentran diferencias en el desarrollo cognitivo en el grupo de prematuros al estratificar por sexo, considerando el sexo masculino como factor de riesgo de una peor evolución neurológica^{161; 165} y son pocas las publicaciones que relacionan la raza con un peor neurodesarrollo¹⁶¹.

-Datos perinatales

También hemos correlacionado las puntuaciones obtenidas en los test en función de diferentes factores pre y perinatales, en busca de factores de riesgo asociados a una mala evolución en estas funciones superiores.

En primer lugar, hemos analizado los resultados obtenidos en los test en función de la edad gestacional. Para el CI, hemos encontrado diferencias en nuestro estudio al comparar el grupo de grandes prematuros (24-28 semanas) con el grupo control, no así al comparar el resto de grupos de edad gestacional con el grupo control o al compararlos entre sí. Tampoco hemos demostrado la existencia de una correlación entre la puntuación del test y la edad gestacional. Sin embargo, en la literatura múltiples estudios demuestran la existencia de una correlación positiva entre edad gestacional y CI de tal manera que a los niños con menor edad gestacional obtienen peores puntuaciones en los test que valoran la capacidad cognitiva^{6; 87; 88; 123; 133; 158; 166; 167}. El hecho de que entre los criterios de exclusión de nuestro estudio esté la presencia de retraso mental o discapacidad moderada-grave, es la responsable de que no hayamos podido corroborar estos datos en nuestro estudio.

Al igual que lo descrito en la literatura, también hemos encontrado una correlación positiva entre el peso al nacimiento y los resultados del CI. Aunque no hemos podido demostrar que los niños con CIR hayan presentando peores puntuaciones en este test. Estudios previos confirman un peor rendimiento cognitivo general en los niños

con CIR^{6; 33; 124; 133; 158; 160; 167-169}. Sin embargo en un estudio reciente realizado por Graz y colaboradores en una cohorte de niños pequeños para la edad gestacional, encuentran una mayor frecuencia de TDAH en este grupo de pacientes pero no un peor desarrollo cognitivo a los 5 años de edad¹⁵⁶.

No hemos encontrado diferencias al estratificar por antecedente de embarazo de riesgo, de factores adversos durante el parto, tampoco según tipo de parto, pH de cordón al nacimiento o ante el uso de corticoides antenatales para el grupo de prematuros. Sin embargo si hemos encontrado una correlación positiva entre los resultados del test Toni 2 y los valores del test de apgar al minuto y a los 5 minutos y una correlación negativa con el tipo de REA. Estos datos apuntan a que la existencia de mayor grado de sufrimiento en el parto puede influir en parte en el desarrollo cognitivo posterior. Estudios como el de Källén y colaboradores entre otros, muestran de la misma manera una relación entre peor desarrollo neurocognitivo a medio-largo plazo y factores adversos durante el parto (que determinan peores puntuaciones en el test de apgar y necesidad de REA más agresiva)¹⁵². Sin embargo no se ha podido relacionar el tipo de parto con el desarrollo cognitivo posterior¹⁷⁰. Otras publicaciones también hacen referencia al efecto en el neurodesarrollo a medio-largo plazo del uso de corticoides antenatales y postnatales aunque con resultados dispares entre los diferentes estudios. El uso de corticoides antenatales se ha relacionado con un mejor pronóstico neurológico observándose en los estudios un menor riesgo de HIV, ventriculomegalia, hiperecogenicidad periventricular y de leucomalacia periventricular¹⁷¹⁻¹⁷³, en parte como consecuencia de la maduración pulmonar que hace que disminuyan los días de VMI y no invasiva, así como los días de oxigenoterapia y las complicaciones asociadas a los problemas respiratorios¹⁷³. Algunos estudios han comparado la evolución en el neurodesarrollo tras el uso de un ciclo único de corticoides antenatales frente al uso de varios ciclos de corticoides antenatales con resultados dispares, no pudiéndose demostrar en la actualidad un peor o mejor desarrollo a largo plazo en este segundo caso^{174; 175}. Sin embargo parece que el uso de corticoides postnatales se habría relacionado con un peor desarrollo neurológico así como mayor riesgo de PCI, microcefalia y retraso cognitivo según un gran número de estudios publicados hasta la fecha, aunque los datos no son del todo concluyentes existiendo controversia a este respecto^{173; 176-180}. Puesto que nuestra muestra excluye a los pacientes que potencialmente han podido presentar mayores complicaciones en el periodo neonatal, no hemos podido constatar estas diferencias. Tampoco hemos podido recoger los datos referentes al uso postnatal de corticoides, por lo que no hemos analizado la influencia de esta variable en los resultados de los test cognitivos realizados.

En cuanto a los resultados del test grafomotor, si hemos encontrado en nuestro estudio diferencias al comparar por separado cada uno de los grupos de edad gestacional con el grupo control, sin llegar a encontrar una correlación entre los resultados del test y la edad gestacional. Los estudios publicados previamente si muestran mayor alteración en las funciones visuoespaciales a menor edad gestacional^{1; 4; 7; 87; 88; 117; 181-184}. No hemos encontrado tampoco diferencias al comparar en el grupo de prematuros cada uno de los rangos de edad gestacional entre sí, salvo al comparar el grupo de 33-36 semanas con el grupo de 29-32, con peores puntuaciones en el primer caso. No hemos podido encontrar una razón para estos hallazgos, quizás la menor intensidad de estimulación en el grupo de prematuros tardíos, al considerarles con menor riesgo neurológico, y de nuevo la no inclusión en el estudio de los prematuros con secuelas neurológicas más graves que en general son prematuros de menor edad gestacional, sean los responsables de estos hallazgos.

En nuestro estudio, al igual que en lo descrito previamente también hemos encontrado peores puntuaciones en el CG de los niños con CIR, además hemos encontrado también una correlación positiva entre peso al nacimiento y las puntuaciones del CG. El haber encontrado diferencias en el CG y no en el CI de estos niños, confirman que las alteraciones en este área del funcionamiento cognitivo son probablemente más importantes y frecuentes y por lo tanto que existe una mayor vulnerabilidad en las regiones encargadas del procesamiento de esta información. Así mismo se muestra que esta disfunción está presente incluso en prematuros sin aparentes secuelas neurológicas y con una capacidad intelectual normal.

También hemos encontrado peores puntuaciones en el grupo de niños con embarazo de riesgo a diferencia de lo encontrado para los valores de CI, no así al estratificar por presencia de factores adversos durante el parto, tipo de parto o uso de corticoides antenatales. En cuanto a los factores de riesgo durante el embarazo y el parto, múltiples estudios demuestran la existencia de mayor riesgo de parálisis cerebral y peor neurodesarrollo en relación al antecedente de corioamnionitis, preeclampsia, eclampsia y patología placentaria y del cordón^{152; 185-187}. Para el CG también hemos encontrado una correlación positiva con los valores del test de apgar al minuto y a los 5 minutos y una correlación negativa con el tipo de REA. De la misma manera a lo comentado anteriormente para el CI, estos datos son superponibles a los observados en estudios previos¹⁵². En este caso tampoco hemos podido demostrar el efecto del uso de corticoides antenatales sobre el desarrollo posterior de las funciones visuoespaciales.

-Variables relativas al ingreso en neonatología.

En nuestro estudio no hemos encontrado diferencias en los resultados de los test al analizar los datos en relación a la presencia o ausencia de los diferentes diagnósticos y complicaciones habidas en el periodo neonatal y durante su ingreso en neonatología, a excepción de la existencia de leucomalacia periventricular y/o lesión de sustancia blanca (se comentará en el siguiente apartado junto con otras complicaciones neurológicas y hallazgos en pruebas de neuroimagen). Sin embargo, estudios previos demuestran la relación existente entre lesión cerebral, hallazgos en neuroimagen, complicaciones durante el periodo neonatal, ventilación mecánica, días de ingreso y el desarrollo cognitivo posterior^{95; 127; 145; 146; 188-195}. Así es clara la relación existente entre el antecedente de sepsis neonatal con un peor pronóstico neurológico incluyendo mayor riesgo de parálisis cerebral y de problemas en el neurodesarrollo^{186; 196; 197}. De la misma manera, el antecedente de EMH y la DBP moderada grave con necesidad de ventilación mecánica prolongada y de oxigenoterapia prolongada también se han relacionado con un peor desarrollo neurológico a medio y largo plazo^{129; 188; 198-200}. Otros factores de riesgo de mal desarrollo neurológico posterior descritos en la literatura son enterocolitis necrotizante, hipotensión arterial, anemia grave y DAP^{189-192; 194}. De nuevo, la selección de los pacientes prematuros incluidos en el estudio (excluyendo los niños con complicaciones neurológicas moderadas graves y/o con retraso mental) ha influido en que no hayamos encontrado estos factores de riesgo en nuestra muestra, ya que en general los niños de nuestro estudio probablemente han presentado menores complicaciones durante su ingreso en neonatología que el grupo de prematuros que no cumplía los criterios de inclusión en el estudio. Aún así, sí hemos encontrado una correlación negativa débil entre las puntuaciones en los test y los días de ingreso en neonatología y en UCIN así como con los días de ventilación mecánica, es decir, podemos asumir que cuanto más prolongado ha sido el ingreso (en general por mayor grado de complicaciones y/o por menor edad gestacional) el neurodesarrollo posterior ha podido verse afectado. De igual manera la necesidad de ventilación mecánica prolongada y por lo tanto la presencia de enfermedad de membrana hialina y displasia broncopulmonar más graves, parece que también podrían influir negativamente en el posterior desarrollo de las funciones ejecutivas en estos niños.

-Pruebas de neuroimagen y lesión de sustancia blanca.

También hemos intentado encontrar una relación entre los hallazgos en la neuroimagen y las puntuaciones en los test cognitivos. De manera global, al estratificar por presencia o ausencia de anomalías en las pruebas de neuroimagen (incluyendo cualquier tipo de anomalía) no hemos encontrado asociación entre neuroimagen anormal y peores puntuaciones en los test, a diferencia de lo que se describe en la literatura^{5; 10; 12; 21-23; 32; 90-95; 117; 119; 162; 201-208}.

Dada la importancia de la sustancia blanca en el desarrollo y adecuado funcionamiento de las funciones ejecutivas, también hemos analizado por separado los resultados de los test en los pacientes que presentaban cualquier tipo de lesión de SB y en especial en aquellos con LMPV. En cuanto a las puntuaciones del CI, no hemos encontrado diferencias en las puntuaciones entre los prematuros con lesión de SB, LMPV o hiperecogenicidad periventricular y los que no tenían ningún grado de lesión de SB. Sin embargo, las puntuaciones en el test grafomotor si son significativamente más bajas en el grupo de prematuros con lesión de SB periventricular de manera global y en especial en aquellos con cualquier grado de LMPV, de tal manera que los sujetos con LMPV multiquística, como forma más grave de LMPV, han presentado las peores puntuaciones en el CG. Estos datos, apoyan lo descrito previamente en la literatura y corroboran la importancia de estas áreas cerebrales en el correcto funcionamiento de la red visuoespacial^{114; 119; 147; 151; 195; 209}. El estudio de Fazzi en el que se evalúan las funciones visuoespaciales en un grupo de niño con LMPV con capacidad cognitiva normal y sin déficit visual, pone de manifiesto la alta tasa de discapacidad visual cerebral (definida ésta como el trastorno neurológico causado por el daño o mal funcionamiento de la vía visual retrogeniculada) en este grupo de pacientes¹¹⁴. Tareas como el reconocimiento visual de objetos, el reconocimiento de imágenes visuales así como las habilidades visuoespaciales, la atención visual y la memoria de trabajo visual se ven alteradas en los niños con LMPV, relacionándose además una mayor disfunción en estas áreas a mayor grado de lesión de SB¹¹⁴. Otros estudios también demuestran la relación existente entre LMPV y alteraciones cognitivas, en especial alteraciones en las funciones ejecutivas y disfunción visuoespacial^{119; 151; 209}. El hecho de que no hayamos encontrado diferencias en el CI en el grupo de niños con lesión de sustancia blanca, se debe a que hemos excluido del estudio a los niños con retraso intelectual que probablemente presenten un mayor grado de lesión que los niños incluidos en nuestro estudio. Además nuestros niños con LMPV presentan poca repercusión clínica motora secundaria al daño de SB, probablemente como consecuencia no sólo del probable

menor grado de lesión sino también de un posible mayor grado de plasticidad cerebral en este subgrupo de sujetos. Sin embargo, el hecho de que sí hayamos encontrado diferencias en el CG entre ambos grupos, pone de manifiesto la especial vulnerabilidad selectiva de esta región y la importancia de estas fibras en el procesamiento de la información visual como parte de la red posterior de procesamiento de la información visual.

Por otra parte, Van Braeckel y Taylor en una revisión publicada en el año 2013 ponen de manifiesto la importancia del cerebelo en el buen funcionamiento de la red visuoespacial⁹⁶. Las aferencias y eferencias del cerebelo con la corteza parietal son una de las pruebas de su implicación en estas tareas, así como el hecho de que los niños prematuros con lesión cerebelosa o con menor volumen del cerebelo en los estudios de RM volumétrica tengan más dificultades en las funciones visuoespaciales en comparación con los niños prematuros con un cerebelo normal^{92; 95-97}. En nuestro estudio, tan sólo hemos constatado un niño con hipoplasia cerebelosa, otro con antecedente de hemorragias cerebelosa en el periodo neonatal y dos con diagnóstico de anomalía de Dandy-Walker en la RM cerebral realizada durante el periodo neonatal. No se ha podido por lo tanto analizar la influencia de las anomalías del cerebelo en los resultados de los test (ni para CI ni para CG), sin embargo, si podemos añadir de una manera descriptiva que el paciente con hipoplasia cerebelosa ha presentado puntuaciones muy bajas en el test grafomotor de Pascual y el niño con hemorragia cerebelosa que presentaba además LMPV también obtuvo puntuaciones bajas en el test grafomotor. Los dos niños con anomalía de Dandy-Walker también obtuvieron puntuaciones más bajas.

Además del cerebelo, el tálamo y en especial el núcleo pulvinar, juega un papel determinante en el procesamiento visuoespacial, siendo frecuentes las anomalías en la sustancia gris talámica en los sujetos prematuros y en especial en aquellos con LMPV^{12; 91; 95; 98}. Las anomalías talámicas son en gran parte las responsables de las alteraciones en las funciones visuoespaciales presentes con frecuencia en los sujetos prematuros, como se describe en estudios como el de Nagasunder entre otros^{12; 91; 95; 98}. Tan sólo hemos podido identificar lesiones talámicas mediante neuroimagen convencional en dos niños prematuros. En ambos casos, las puntuaciones en el test grafomotor han sido especialmente bajas. Probablemente la incidencia de lesión o de hipoplasia de la SG talámica en nuestra muestra sea mayor de la que podemos demostrar con las técnicas de neuroimagen rutinarias pudiéndose detectar sin embargo en estudios de RM funcional, RM volumétrica, DTI o tractografía de los que habitualmente no disponemos en la práctica clínica habitual.

También hemos estudiado la relación entre antecedente de HIV y puntuaciones en los test, no encontrando diferencias entre los grupos para ninguno de los test analizados. Sin embargo en la literatura si se demuestra un peor desarrollo neurológico en los niños con antecedente de HIV, en especial en aquellos niños con HIV con grado III o superior^{161; 193-195; 210}. En nuestro caso, ninguno de los niños incluidos en el estudio tenía antecedente de HIV de grado superior a II y en ningún caso la HIV se acompañaba de infarto hemorrágico. De hecho en su mayoría se ha tratado de hemorragias subependimarias. Es probable que el menor grado de lesión sea el responsable de que no hayamos encontrado los mismos resultados que los descritos en estudios anteriores y que los niños con HIV de mayor grado hayan presentando un peor pronóstico neurológico y por ello no hayan podido ser incluidos en el estudio. Lo mismo ocurre para la ventriculomegalia que en todos los casos de nuestro estudio ha sido leve y en general asociada a otras alteraciones en la RM cerebral como LMPV, hipoplasia de SB o hipoplasia de cuerpo caloso. En estos casos, las puntuaciones del CG se han encontrado por debajo de la media, desde puntuaciones medias-bajas hasta puntuaciones muy bajas. La ventriculomegalia y la hipoplasia de cuerpo caloso como signos indirectos de pérdida de SB se han relacionado en la literatura con disfunción cognitiva y ejecutiva^{21-23; 91; 93}. En cuanto al resto de hallazgos encontrados en las pruebas de neuroimagen, son tan heterogéneos entre sí que no han permitido un análisis por separado que apoye los estudios que correlacionan diferentes lesiones o anomalías cerebrales y bajas puntuaciones en los test cognitivos. Además en alguno de los casos las anomalías encontradas han correspondido a hallazgos inespecíficos presentes con frecuencia en la población general y de dudoso valor patológico.

Probablemente el uso de técnicas básicas de neuroimagen (ecografía transfontanelar y RM cerebral 1,5 teslas) no ha permitido detectar alteraciones cerebrales más sutiles en los niños de nuestra muestra ni tampoco cuantificar el volumen cerebral y de las diferentes estructuras tal y como se describe ampliamente en la literatura^{21-23; 90; 91; 93}, de manera que la ausencia de anomalías en estas pruebas no exime de presentar alteraciones cognitivas en la edad escolar como ya apunta Whyte en su artículo de revisión publicado en 2013²¹¹.

-Exploración neurológica, cociente de desarrollo .

En nuestro estudio hemos encontrado peores puntuaciones en los test en los niños con alteración de la exploración neurológica a los 2 años de vida y en el momento del estudio. De hecho nuestro estudio muestra una correlación negativa entre el grado de afectación motora y el grado de alteración en la exploración neurológica y las

puntuaciones de los test. Además existe una correlación negativa con el grado de afectación global según la clasificación de Pallás (fuerte para el CG) y una correlación positiva con el test de Brunet-Lezine (fuerte para el CI). Por lo tanto, la exploración neurológica en diferentes momentos de la vida y la presencia de afectación motora pueden ser factores pronósticos del desarrollo cognitivo del niño que deben ser tomados en cuenta. Tanto la clasificación del grado de afectación global de Pallás como el CD según el test de Brunet-Lezine, son dos herramientas que junto con la exploración neurológica, pueden ser útiles como predictores del desarrollo neurológico cognitivo y visuoespacial del paciente. En el estudio realizado por Charkaluk en una cohorte de niños prematuros sin retraso ni discapacidad neurológica se relaciona las bajas puntuaciones en el test Brunet-Lezine a los 2 años de vida con problemas escolares y alteraciones en el neurodesarrollo en la edad escolar. Según este estudio los niños muy prematuros y libre de discapacidades graves tuvieron retrasos leves en múltiples áreas del desarrollo²¹². Otros estudios similares usando esta escala u otras escalas de desarrollo como la escala Bayley, han aportado datos similares^{95; 213-217}. Por lo tanto, el seguimiento neurológico del niño prematuro una vez es dado de alta de la planta de neonatología al menos hasta la edad escolar, es fundamental para el diagnóstico y tratamiento precoces, de las complicaciones que puedan ir surgiendo durante el desarrollo.

-Diagnósticos neurológicos, y rendimiento académico.

Previsiblemente, los niños que han obtenido las peores puntuaciones en los test son precisamente los que peores resultados académicos han obtenido, los que han precisado más apoyos y los que en ocasiones han tenido que repetir curso. En general corresponden a prematuros con LMPV o con lesión de SB. También en este grupo de pacientes se han encontrado con más frecuencia TDAH, TEL, dislexia y otras alteraciones de la lectoescritura, trastornos de conducta u otras comorbilidades psiquiátricas. Además los niños con menores puntuaciones de CI habían acudido a atención temprana en algún momento de su vida. Todos estos hallazgos, corresponden a lo descrito previamente en estudios anteriores.

No hemos encontrado ninguna relación entre la presencia de anomalías en el video EEG y las puntuaciones de los test, puesto que los hallazgos del Video EEG son inespecíficos, no cabe esperar una afectación cognitiva secundaria a los mismos. Ninguno de los niños del estudio fueron monitorizados mediante EEG integrado por amplitud en el periodo neonatal. Estudios como el de Domenech en cambio, muestran que los niños prematuros con lesión neurológica presentan un retraso en la

maduración en el EEG a las 40 semanas de edad gestacional corregida, a diferencia de los niños sin lesión, pudiendo considerar estos hallazgos como de mal pronóstico a largo plazo²¹⁸. De la misma manera múltiples estudios muestran patrones anormales en la monitorización cerebral integrada por amplitud así como en el Video EEG como signo precoz de lesión y se han correlacionado con anomalías posteriores en el neurodesarrollo²¹⁹⁻²²¹.

-Otros estudios neurocognitivos realizados.

La mayoría de los niños incluidos en el estudio no habían sido evaluados con test neurocognitivos, a pesar de la tasa de problemas de aprendizaje que hemos constatado. Tan sólo hemos podido recoger las puntuaciones de los test de WISC IV o WISC-R para estimación del CI en un 28,8% de los niños prematuros. No tenemos datos del resto de prematuros ni de los niños del grupo control. En todos los casos, las puntuaciones en el CI global y en sus diferentes sub apartados han resultado estar dentro de la media poblacional por lo que no se han podido realizar estudios comparativos ni podemos extraer conclusiones de estos datos debido a que la muestra obtenida no es representativa de la población de estudio.

VI. CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES.

- Los niños con antecedentes de prematuridad presentaron peores puntuaciones en los test cognitivos realizados en comparación con sus controles nacidos a término y especialmente en el test que valora la madurez para la copia de dibujos en la infancia.
- En el test que mide la capacidad cognitiva sin influencia del lenguaje, las diferencias entre las puntuaciones medias de cada grupo han sido de 10 puntos menos para el grupo de casos aunque en ambos grupos las puntuaciones medias se encontraron dentro del rango normal.
- La puntuación media en el test grafomotor de Pascual para el grupo de niños prematuros ha sido de 20 puntos menos de media en comparación con el grupo control. En este caso la puntuación media de CG en el grupo de niños prematuros es baja mientras que la media de CG para el grupo control se considera dentro del rango normal para la edad.
- Aunque hemos encontrado una correlación positiva entre la puntuación en el CI y la del CG, las diferencias encontradas en el CG entre ambos grupos se han mantenido con independencia del resultado del CI en el análisis multivariante.
- Entre las variables pre y perinatales el menor peso al nacimiento, puntuaciones bajas en el test de apgar y la mayor intensidad de REA en paritorio se han correlacionado con peores puntuaciones en ambos test. Además la presencia de factores de riesgo en el parto también se han correlacionado con peor puntuación en el test grafomotor.
- Posteriormente, las anomalías en la exploración neurológica, el grado de afectación global y el cociente de desarrollo bajo a los 2 años de vida se ha correlacionado con la obtención de peores puntuaciones en ambos test cognitivos. Los niños con alteraciones neurosensoriales leves también han presentado peores puntuaciones en el CG.
- De manera muy importante, se ha relacionado la lesión de sustancia blanca y en especial la principal lesión del prematuro, la LMPV, con la obtención de peores puntuaciones en el test grafomotor considerándola como una de las principales responsables de la alteración de las funciones visuoespaciales en este grupo de pacientes. Además, los niños con LMPV multiquística obtuvieron las puntuaciones más bajas

- No hemos encontrado diferencias en las puntuaciones de los test al comparar entre los niños que presentaron cualquier tipo de anomalía en las pruebas de neuroimagen con los que no. Sin embargo, de manera aislada los prematuros con lesión cerebelosa y/o en talámica han obtenido puntuaciones más bajas en el CG.
- Los niños prematuros han presentado mayor tasa de factores de riesgo en el embarazo y en el parto, así como puntuaciones en el test de apgar más bajas al nacimiento y necesidad de reanimación más intensa en el paritorio.
- Además presentaron mayor tasa de problemas neurológicos y de alteraciones conductuales y del estado de ánimo, siendo el TDAH el diagnóstico más frecuente.
- El rendimiento académico fue sustancialmente peor en el grupo de niños prematuros, obteniendo peores resultados escolares y necesitando más frecuentemente apoyos en el colegio así como repetir curso académico.
- Las comorbilidades neuropsiquiátricas y el peor rendimiento académico fueron más frecuentes en los niños prematuros que obtuvieron puntuaciones más bajas en ambos test.
- Existe un retraso y una alteración en el desarrollo de las funciones visuoespaciales y en los procesos atencional en los niños prematuros debido a una mayor vulnerabilidad de las regiones que intervienen en la ruta dorsal del procesamiento visual.
- El test grafomotor de Pascual es una herramienta útil como screening de anomalías de la funciones visuoespaciales en población en riesgo puesto que el CG es capaz de medir más específicamente el trastorno visuoperceptivo con independencia del nivel cognitivo no verbal.
- Es importante detectar estas alteraciones de forma precoz en el niño prematuro y hacer intervenciones educativas y tratamientos específicos de manera que promovamos los fenómenos de plasticidad neuronal y mejoremos las habilidades visuoespaciales y atencionales en estos niños y de esta manera su capacidad de aprendizaje y su rendimiento escolar.

VII. BIBLIOGRAFÍA

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Atkinson J, Braddick O. (2007) Visual and visuocognitive development in children born very prematurely. *Prog Brain Res* 164: 123-49.
2. Aarnoudse-Moens CS, Weisglas-Kuperus N, van Goudoever JB, Oosterlaan J. (2009) Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. *Pediatrics* 124: 717-28.
3. Van Baar AL, Vermaas J, Knots E, de Kleine MJ, Soons P. (2009) Functioning at school age of moderately preterm children born at 32 to 36 weeks' gestational age. *Pediatrics* 124: 251-7.
4. Baron IS, Erickson K, Ahronovich MD, Coulehan K, Baker R, Litman FR. (2009) Visuospatial and verbal fluency relative deficits in 'complicated' late-preterm preschool children. *Early Hum Dev* 85: 751-4.
5. Beauchamp MH, Thompson DK, Howard K, Doyle LW, Egan GF, Inder TE, Anderson PJ. (2008) Preterm infant hippocampal volumes correlate with later working memory deficits. *Brain* 131: 2986-94.
6. Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJ. (2002) Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *Jama* 288: 728-37.
7. Luu TM, Ment L, Allan W, Schneider K, Vohr BR. (2011) Executive and memory function in adolescents born very preterm. *Pediatrics* 127: e639-46.
8. Narberhaus A, Lawrence E, Allin MP, Walshe M, McGuire P, Rifkin L, Murray R, Nosarti C. (2009) Neural substrates of visual paired associates in young adults with a history of very preterm birth: alterations in fronto-parieto-occipital networks and caudate nucleus. *Neuroimage* 47: 1884-93.
9. Orchinik LJ, Taylor HG, Espy KA, Minich N, Klein N, Sheffield T, Hack M. (2011) Cognitive outcomes for extremely preterm/extremely low birth weight children in kindergarten. *J Int Neuropsychol Soc* 17: 1067-79.
10. Stewart AL, Rifkin L, Amess PN, Kirkbride V, Townsend JP, Miller DH, Lewis SW, Kingsley DP, Moseley IF, Foster O, Murray RM. (1999) Brain structure and neurocognitive and behavioural function in adolescents who were born very preterm. *Lancet* 353: 1653-7.
11. Taylor HG, Klein N, Anselmo MG, Minich N, Espy KA, Hack M. (2011) Learning problems in kindergarten students with extremely preterm birth. *Arch Pediatr Adolesc Med* 165: 819-25.

12. Zubiaurre-Elorza L, Soria-Pastor S, Junque C, Fernandez-Espejo D, Segarra D, Bargallo N, Romano-Berindoague C, Macaya A. (2012) Thalamic changes in a preterm sample with periventricular leukomalacia: correlation with white-matter integrity and cognitive outcome at school age. *Pediatr Res* 71: 354-60.
13. Guasch XD, Torrent FR, Martinez-Nadal S, Ceren CV, Saco MJ, Castellvi PS. (2009) [Late preterm infants: A population at underestimated risk]. *An Pediatr (Barc)* 71: 291-8.
14. Chang HH, Larson J, Blencowe H, Spong CY, Howson CP, Cairns-Smith S, Lackritz EM, Lee SK, Mason E, Serazin AC, Walani S, Simpson JL, Lawn JE. (2013) Preventing preterm births: analysis of trends and potential reductions with interventions in 39 countries with very high human development index. *Lancet* 381: 223-34.
15. Chang HY, Sung YH, Wang SM, Lung HL, Chang JH, Hsu CH, Jim WT, Lee CH, Hung HF. (2015) Short- and Long-Term Outcomes in Very Low Birth Weight Infants with Admission Hypothermia. *PLoS One* 10: e0131976.
16. Saigal S, Doyle LW. (2008) An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* 371: 261-9.
17. Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Black RE. (2005) WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet* 365: 1147-52.
18. Neonatología SEd. (2015) www.se-neonatal.es.
19. Hubner ME, Ramirez R. (2002). Survival, viability and prognosis of premature infant. *Rev Med Chil* 130: 931-8.
20. Luque Fernandez MA. (2008) [Trends in the risk of late fetal mortality, prematurity and low birth weight associated with advanced maternal age in Spain [1996-2005]]. *Gac Sanit* 22: 396-403.
21. Cooke RW, Abernethy LJ. (1999) Cranial magnetic resonance imaging and school performance in very low birth weight infants in adolescence. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 81: F116-21.
22. Inder TE, Warfield SK, Wang H, Huppi PS, Volpe JJ. (2005) Abnormal cerebral structure is present at term in premature infants. *Pediatrics* 115: 286-94.
23. Ment LR, Hirtz D, Huppi PS. (2009) Imaging biomarkers of outcome in the developing preterm brain. *Lancet Neurol* 8: 1042-55.
24. Hack M, Klein N. (2006) Young adult attainments of preterm infants. *Jama United States*. p 695-6.
25. Hack M. (2006) Young adult outcomes of very-low-birth-weight children. *Semin Fetal Neonatal Med* 11: 127-37.
26. Hack M. (2009) Adult outcomes of preterm children. *J Dev Behav Pediatr* 30: 460-70.

27. Instituto Nacional de Estadística. (2015) www.ine.es.
28. Eichenwald EC, Stark AR. (2008) Management and outcomes of very low birth weight. *N Engl J Med* 358: 1700-11.
29. Dilworth-Bart J, Poehlmann J, Hilgendorf AE, Miller K, Lambert H. (2010) Maternal scaffolding and preterm toddlers' visual-spatial processing and emerging working memory. *J Pediatr Psychol* 35: 209-20.
30. Tielsch JM. (2015) Global Incidence of Preterm Birth. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 81: 9-15.
31. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. (2008) Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 371: 75-84.
32. Dilworth-Bart JE, Poehlmann JA, Miller KE, Hilgendorf AE. (2011) Do mothers' play behaviors moderate the associations between socioeconomic status and 24-month neurocognitive outcomes of toddlers born preterm or with low birth weight? *J Pediatr Psychol* 36: 289-300.
33. Delobel-Ayoub M, Arnaud C, White-Koning M, Casper C, Pierrat V, Garel M, Burguet A, Roze JC, Matis J, Picaud JC, Kaminski M, Larroque B. (2009) Behavioral problems and cognitive performance at 5 years of age after very preterm birth: the EPIPAGE Study. *Pediatrics* 123: 1485-92.
34. Campistol Plana J, Escofet Soteras C, Poo Arguelles P. (1996) [Periventricular leukomalacia: its retrospective diagnosis in children with spastic diplegia]. *An Esp Pediatr* 44: 553-6.
35. Roldán Aparicio S AFLM, Ruiz Salas F.M, Medina Martínez I. (2014) In: GPA Verdú Pérez A, García Campos O, Arriola Pereda G, Martínez Menéndez B, de Castro de Castro P. editor. *Manual de Neurología Infantil*, 2ª edn. Madrid: Editorial Médica Panamericana. p 151-8.
36. Volpe J.J (2008) Neuronal Proliferation, Migration, Organization and Myelination. In: Volpe J.J editor. *Neurology of the Newborn*, 5ª edition edn. Philadelphia: Saunders Elsevier. p 51-119.
37. Volpe J.J (2008) Intracranial Hemorrhage: germinal matrix-intraventricular hemorrhage of the premature infant. In: Volpe J.J editor. *Neurology of the Newborn*, 5ª edition edn. Philadelphia: Saunders Elsevier. p 517-89.
38. Martínez Orgando J PRMR, Martín Ancel A. (2014) Encefalopatía Hipóxico-isquémica neonatal. In: GPA Verdú Pérez A, García Campos O, Arriola Pereda G, Martínez Menéndez B, de Castro de Castro P. editor. *Manual de Neurología Infantil*, 2ª edn. Madrid: Editorial Médica Panamericana. p 141-50.
39. Volpe J.J (2008) Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. In: Volpe J.J editor. *Neurology of the Newborn*, 5ª edition edn. Philadelphia: Saunders Elsevier. p 245-400.

40. García-Alix A MBM, Arnaez J, Valverde E, Quero J . (2008) Asfixia intraparto y encefalopatía hipóxico-isquémica. Madrid: Asociación Española de Pediatría.
41. Artigas-Pallares J, Guitart M, Gabau-Vila E. (2013) [The genetic bases of neurodevelopmental disorders]. *Rev Neurol* 56 Suppl 1: S23-34.
42. Blair LM, Pickler RH, Anderson C. (2015) Integrative Review of Genetic Factors Influencing Neurodevelopmental Outcomes in Preterm Infants. *Biol Res Nurs*.
43. Kiser DP, Rivero O, Lesch KP. (2015) Annual research review: The (epi)genetics of neurodevelopmental disorders in the era of whole-genome sequencing--unveiling the dark matter. *J Child Psychol Psychiatry* 56: 278-95.
44. Roberts TC, Morris KV, Wood MJ. (2014) The role of long non-coding RNAs in neurodevelopment, brain function and neurological disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 369.
45. Budday S, Steinmann P, Kuhl E. (2015) Physical biology of human brain development. *Front Cell Neurosci* 9: 257.
46. Guerrini R, Dobyns WB. (2014) Malformations of cortical development: clinical features and genetic causes. *Lancet Neurol* 13: 710-26.
47. Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, Jackson GD, Dobyns WB. (2012) A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. *Brain* 135: 1348-69.
48. Horton MK, Margolis AE, Tang C, Wright R. (2014) Neuroimaging is a novel tool to understand the impact of environmental chemicals on neurodevelopment. *Curr Opin Pediatr* 26: 230-6.
49. Rebagliato M, Ballester F, Ramon RM, Marco A. (2007) [The effects of prenatal exposure to environmental pollutants and the mother's diet on neurodevelopment. The 'Infancy and Environment' Research Network (INMA Network) The effects of prenatal exposure to environmental pollutants and the mother's diet]. *Rev Neurol* 44 Suppl 3: S15-8.
50. Organisation WH. (2007). The Bangkok Statement: a pledge to promote the protection of children's environmental health. Bangkok: www.who.int/docstore/peh/ceh/Bangkok/bangstatement.htm.
51. Union Europea. (2007) European Environment and Health Strategy. www.environmentandhealth.org/index.php.
52. Diav-Citrin O. (2011) Prenatal exposures associated with neurodevelopmental delay and disabilities. *Dev Disabil Res Rev* 17: 71-84.
53. Leruez-Ville M, Ville Y. (2014) [Cytomegalovirus infection in pregnancy]. *Presse Med* 43: 683-90.

- 54.** Ohkawara T, Katsuyama T, Ida-Eto M, Narita N, Narita M. (2015) Maternal viral infection during pregnancy impairs development of fetal serotonergic neurons. *Brain Dev* 37: 88-93.
- 55.** Bialas KM, Swamy GK, Permar SR. (2015) Perinatal cytomegalovirus and varicella zoster virus infections: epidemiology, prevention, and treatment. *Clin Perinatol* 42: 61-75, viii.
- 56.** Puccio G, Cajozzo C, Canduscio LA, Cino L, Romano A, Schimmenti MG, Giuffrè M, Corsello G. (2014) Epidemiology of Toxoplasma and CMV serology and of GBS colonization in pregnancy and neonatal outcome in a Sicilian population. *Ital J Pediatr* 40: 23.
- 57.** Sagiv SK, Kalkbrenner AE, Bellinger DC. (2015) Of decrements and disorders: assessing impairments in neurodevelopment in prospective studies of environmental toxicant exposures. *Environ Health* 14: 8.
- 58.** Polanska K, Jurewicz J, Hanke W. (2015) Smoking and alcohol drinking during pregnancy as the risk factors for poor child neurodevelopment - A review of epidemiological studies. *Int J Occup Med Environ Health* 28: 419-43.
- 59.** Chen R, Clifford A, Lang L, Anstey KJ. (2013) Is exposure to secondhand smoke associated with cognitive parameters of children and adolescents?--a systematic literature review. *Ann Epidemiol* 23: 652-61.
- 60.** Bromley R, Weston J, Adab N, Greenhalgh J, Sanniti A, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG. (2014) Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 10: Cd010236.
- 61.** Berveiller P, Andreoli A, Mir O, Anselem O, Delezoide AL, Sauvageon H, Chapuis N, Tsatsaris V. (2012) A dramatic fetal outcome following transplacental transfer of dasatinib. *Anticancer Drugs* 23: 754-7.
- 62.** Matsui DM. (2012) Therapeutic drug monitoring in pregnancy. *Ther Drug Monit* 34: 507-11.
- 63.** Fernandez Ibieta M, Cano JM, Amador JT, Gonzalez-Tome MI, Martin SG, Gomez MN, de Jose MI, Beceiro J, Iglesias E, Prieto L, Santos MJ, Guardia NM, Roa MA, Regidor J. (2010) [In-utero antiretroviral exposure and mitochondrial toxicity in a cohort of uninfected infants born to HIV-1-infected women]. *An Pediatr (Barc)* 73: 180-8.
- 64.** Verreert T, Quintens R, Van Dam D, Verslegers M, Tanori M, Casciati A, Neefs M, Leysen L, Michaux A, Janssen A, D'Agostino E, Vande Velde G, Baatout S, Moons L, Pazzaglia S, Saran A, Himmelreich U, De Deyn PP, Benotmane MA. (2015) A multidisciplinary approach unravels early and persistent effects of X-ray exposure at the onset of prenatal neurogenesis. *J Neurodev Disord* 7: 3.

- 65.** Lopez Maestro M, Melgar Bonis A, de la Cruz-Bertolo J, Perapoch Lopez J, Mosqueda Pena R, Pallas Alonso C. (2014) [Developmental centered care. Situation in Spanish neonatal units]. *An Pediatr (Barc)* 81: 232-40.
- 66.** Als H. (1982) Toward a synactive theory of development: promise for the assessment of infant individuality. *Infant Ment Health J* 3: 229-43.
- 67.** Als H, Duffy FH, McAnulty GB, Rivkin MJ, Vajapeyam S, Mulkern RV, Warfield SK, Huppi PS, Butler SC, Conneman N, Fischer C, Eichenwald EC. (2004) Early experience alters brain function and structure. *Pediatrics* 113: 846-57.
- 68.** DeFelipe J. (2006) Brain plasticity and mental processes: Cajal again. *Nat Rev Neurosci* 7: 811-7.
- 69.** Ohlsson A, Jacobs SE. (2013) NIDCAP: a systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Pediatrics* 131: e881-93.
- 70.** Als H. (2009) NIDCAP: testing the effectiveness of a relationship-based comprehensive intervention. *Pediatrics* 124: 1208-10.
- 71.** Westrup B, Kleberg A, von Eichwald K, Stjernqvist K, Lagercrantz H. (2000) A randomized, controlled trial to evaluate the effects of the newborn individualized developmental care and assessment program in a Swedish setting. *Pediatrics* 105: 66-72.
- 72.** Als H, Duffy FH, McAnulty G, Butler SC, Lightbody L, Kosta S, Weisenfeld NI, Robertson R, Parad RB, Ringer SA, Blickman JG, Zurakowski D, Warfield SK. (2012) NIDCAP improves brain function and structure in preterm infants with severe intrauterine growth restriction. *J Perinatol* 32: 797-803.
- 73.** Social MdSyP. (2010) Cuidados desde el nacimiento. Recomendaciones basadas en pruebas y buenas prácticas. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social centro de publicaciones.
- 74.** Gianni ML, Picciolini O, Ravasi M, Gardon L, Vegni C, Fumagalli M, Mosca F. (2006) The effects of an early developmental mother-child intervention program on neurodevelopment outcome in very low birth weight infants: a pilot study. *Early Hum Dev* 82: 691-5.
- 75.** Johnston BD, Huebner CE, Tyll LT, Barlow WE, Thompson RS. (2004) Expanding developmental and behavioral services for newborns in primary care; Effects on parental well-being, practice, and satisfaction. *Am J Prev Med* 26: 356-66.
- 76.** Johansson BB. (2004) Brain plasticity in health and disease. *Keio J Med* 53: 231-46.
- 77.** Hernandez Muela S, Mulas F, Mattos L. (2004) [Functional neuronal plasticity]. *Rev Neurol* 38 Suppl 1: S58-68.

- 78.** Castano J. (2002) [Neuronal plasticity and the scientific bases of neurohabilitation]. *Rev Neurol* 34 Suppl 1: S130-5.
- 79.** Kanda T, Pidcock FS, Hayakawa K, Yamori Y, Shikata Y. (2004) Motor outcome differences between two groups of children with spastic diplegia who received different intensities of early onset physiotherapy followed for 5 years. *Brain Dev* 26: 118-26.
- 80.** Artigas-Pallares J. (2007) [Early care of neurodevelopmental disorders. Advantages of early intervention in neurodevelopmental disorders Early care of neurodevelopmental disorders. Advantages of early intervention in neurodevelopmental disorders]. *Rev Neurol* 44 Suppl 3: S31-4.
- 81.** Bugie C. (2002) [Child development and early intervention centers]. *Rev Neurol* 34 Suppl 1: S143-8.
- 82.** Bonnier C. (2008) Evaluation of early stimulation programs for enhancing brain development. *Acta Paediatr* 97: 853-8.
- 83.** Pritchard MA, Colditz PB, Cartwright D, Gray PH, Tudehope D, Beller E. (2013) Risk determinants in early intervention use during the first postnatal year in children born very preterm. *BMC Pediatr* 13: 201.
- 84.** Eickmann SH, Lima AC, Guerra MQ, Lima MC, Lira PI, Huttly SR, Ashworth A. (2003) Improved cognitive and motor development in a community-based intervention of psychosocial stimulation in northeast Brazil. *Dev Med Child Neurol* 45: 536-41.
- 85.** Soriano de Gracia V. (2002) [Early attention in Europe]. *Rev Neurol* 34 Suppl 1: S155-7.
- 86.** Arizcun-Pineda J. (2002) [Neonatal aspects and risk factors in early intervention]. *Rev Neurol* 34 Suppl 1: S136-9.
- 87.** Aarnoudse-Moens CS, Duivenvoorden HJ, Weisglas-Kuperus N, Van Goudoever JB, Oosterlaan J. (2012) The profile of executive function in very preterm children at 4 to 12 years. *Dev Med Child Neurol* 54: 247-53.
- 88.** Aarnoudse-Moens CS, Smidts DP, Oosterlaan J, Duivenvoorden HJ, Weisglas-Kuperus N. (2009) Executive function in very preterm children at early school age. *J Abnorm Child Psychol* 37: 981-93.
- 89.** Baron IS, Ahronovich MD, Erickson K, Gidley Larson JC, Litman FR. (2009) Age-appropriate early school age neurobehavioral outcomes of extremely preterm birth without severe intraventricular hemorrhage: a single center experience. *Early Hum Dev* 85: 191-6.
- 90.** Nosarti C, Al-Asady MH, Frangou S, Stewart AL, Rifkin L, Murray RM. (2002) Adolescents who were born very preterm have decreased brain volumes. *Brain* 125: 1616-23.

- 91.** Boardman JP, Counsell SJ, Rueckert D, Kapellou O, Bhatia KK, Aljabar P, Hajnal J, Allsop JM, Rutherford MA, Edwards AD. (2006) Abnormal deep grey matter development following preterm birth detected using deformation-based morphometry. *Neuroimage* 32: 70-8.
- 92.** Allin M, Matsumoto H, Santhouse AM, Nosarti C, AlAsady MH, Stewart AL, Rifkin L, Murray RM. (2001) Cognitive and motor function and the size of the cerebellum in adolescents born very pre-term. *Brain* 124: 60-6.
- 93.** Fearon P, O'Connell P, Frangou S, Aquino P, Nosarti C, Allin M, Taylor M, Stewart A, Rifkin L, Murray R. (2004) Brain volumes in adult survivors of very low birth weight: a sibling-controlled study. *Pediatrics* 114: 367-71.
- 94.** Peterson BS, Vohr B, Staib LH, Cannistraci CJ, Dolberg A, Schneider KC, Katz KH, Westerveld M, Sparrow S, Anderson AW, Duncan CC, Makuch RW, Gore JC, Ment LR. (2000) Regional brain volume abnormalities and long-term cognitive outcome in preterm infants. *Jama* 284: 1939-47.
- 95.** Hintz SR, Barnes PD, Bulas D, Slovis TL, Finer NN, Wrage LA, Das A, Tyson JE, Stevenson DK, Carlo WA, Walsh MC, Laptook AR, Yoder BA, Van Meurs KP, Faix RG, Rich W, Newman NS, Cheng H, Heyne RJ, Vohr BR, Acarregui MJ, Vaucher YE, Pappas A, Peralta-Carcelen M, Wilson-Costello DE, Evans PW, Goldstein RF, Myers GJ, Poindexter BB, McGowan EC, Adams-Chapman I, Fuller J, Higgins RD. (2015) Neuroimaging and neurodevelopmental outcome in extremely preterm infants. *Pediatrics* 135: e32-42.
- 96.** Van Braeckel KN, Taylor HG. (2013) Visuospatial and visuomotor deficits in preterm children: the involvement of cerebellar dysfunctioning. *Dev Med Child Neurol* 55 Suppl 4: 19-22.
- 97.** Arasanz CP, Staines WR, Schweizer TA. (2012) Isolating a cerebellar contribution to rapid visual attention using transcranial magnetic stimulation. *Front Behav Neurosci* 6: 55.
- 98.** Nagasunder AC, Kinney HC, Bluml S, Tavaré CJ, Rosser T, Gilles FH, Nelson MD, Panigrahy A. (2011) Abnormal microstructure of the atrophic thalamus in preterm survivors with periventricular leukomalacia. *AJNR Am J Neuroradiol* 32: 185-91.
- 99.** McQuillen PS, Ferriero DM. (2004) Selective vulnerability in the developing central nervous system. *Pediatr Neurol* 30: 227-35.
- 100.** McQuillen PS, Sheldon RA, Shatz CJ, Ferriero DM. (2003) Selective vulnerability of subplate neurons after early neonatal hypoxia-ischemia. *J Neurosci* 23: 3308-15.
- 101.** Back SA, Han BH, Luo NL, Chricton CA, Xanthoudakis S, Tam J, Arvin KL, Holtzman DM. (2002) Selective vulnerability of late oligodendrocyte progenitors to hypoxia-ischemia. *J Neurosci* 22: 455-63.

- 102.** Back SA, Luo NL, Borenstein NS, Levine JM, Volpe JJ, Kinney HC. (2001) Late oligodendrocyte progenitors coincide with the developmental window of vulnerability for human perinatal white matter injury. *J Neurosci* 21: 1302-12.
- 103.** Purves D AG, Fitzpatrick D, Hall W, Lamantia A.S, Macnamara J, Williams S.M. (2010) Vías visuales centrales. In: P D editor. *Neurociencia*, 3ª revisada edn. Madrid: Editorial Médica Panamericana. p 283-308.
- 104.** Purves D AG, Fitzpatrick D, Hall W, Lamantia A.S, Macnamara J, William S.M. (2010) Cortezas de asociación. In: P D. editor. *Neurociencia*, 3ª revisada edn. Madrid: Panamericana. p 681-706.
- 105.** Gimenez-Amaya JM. (2000) [Functional anatomy of the cerebral cortex implicated in visual processing]. *Rev Neurol* 30: 656-62.
- 106.** Gillebert CR, Mantini D, Thijs V, Sunaert S, Dupont P, Vandenberghe R. (2011) Lesion evidence for the critical role of the intraparietal sulcus in spatial attention. *Brain* 134: 1694-709.
- 107.** Greenberg AS, Verstynen T, Chiu YC, Yantis S, Schneider W, Behrmann M. (2012) Visuotopic cortical connectivity underlying attention revealed with white-matter tractography. *J Neurosci* 32: 2773-82.
- 108.** Corbetta M, Shulman GL, Miezin FM, Petersen SE. (1995) Superior parietal cortex activation during spatial attention shifts and visual feature conjunction. *Science* 270: 802-5.
- 109.** Shafritz KM, Gore JC, Marois R. (2002) The role of the parietal cortex in visual feature binding. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99: 10917-22.
- 110.** Soto D, Greene CM, Kiyonaga A, Rosenthal CR, Egnér T. (2012) A parieto-medial temporal pathway for the strategic control over working memory biases in human visual attention. *J Neurosci* 32: 17563-71.
- 111.** Klingberg T. (2006) Development of a superior frontal-intraparietal network for visuo-spatial working memory. *Neuropsychologia* 44: 2171-7.
- 112.** Szczepanski SM, Konen CS, Kastner S. (2010) Mechanisms of spatial attention control in frontal and parietal cortex. *J Neurosci* 30: 148-60.
- 113.** Shomstein S, Kravitz DJ, Behrmann M. (2012) Attentional control: temporal relationships within the fronto-parietal network. *Neuropsychologia* 50: 1202-10.
- 114.** Fazzi E, Bova S, Giovenzana A, Signorini S, Uggetti C, Bianchi P. (2009) Cognitive visual dysfunctions in preterm children with periventricular leukomalacia. *Dev Med Child Neurol* 51: 974-81.
- 115.** Barrios M, Guardia J. (2001) Relation of the cerebellum with cognitive function: neuroanatomical, clinical and neuroimaging evidence. *Rev Neurol* 33: 582-91.

- 116.** Atkinson J, Anker S, Braddick O, Nokes L, Mason A, Braddick F. (2001) Visual and visuospatial development in young children with Williams syndrome. *Dev Med Child Neurol* 43: 330-7.
- 117.** Clark CA, Woodward LJ. (2010) Neonatal cerebral abnormalities and later verbal and visuospatial working memory abilities of children born very preterm. *Dev Neuropsychol* 35: 622-42.
- 118.** Vicari S, Caravale B, Carlesimo GA, Casadei AM, Allemand F. (2004) Spatial working memory deficits in children at ages 3-4 who were low birth weight, preterm infants. *Neuropsychology* 18: 673-8.
- 119.** Isaacs EB, Edmonds CJ, Chong WK, Lucas A, Gadian DG. (2003) Cortical anomalies associated with visuospatial processing deficits. *Ann Neurol* 53: 768-73.
- 120.** Nosarti C, Shergill SS, Allin MP, Walshe M, Rifkin L, Murray RM, McGuire PK. (2009) Neural substrates of letter fluency processing in young adults who were born very preterm: alterations in frontal and striatal regions. *Neuroimage* 47: 1904-13.
- 121.** Haynes RL, Billiards SS, Borenstein NS, Volpe JJ, Kinney HC. (2008) Diffuse axonal injury in periventricular leukomalacia as determined by apoptotic marker fractin. *Pediatr Res* 63: 656-61.
- 122.** Nosarti C, Reichenberg A, Murray RM, Cnattingius S, Lambe MP, Yin L, MacCabe J, Rifkin L, Hultman CM. (2012) Preterm birth and psychiatric disorders in young adult life. *Arch Gen Psychiatry* 69: E1-8.
- 123.** Allin M, Walshe M, Fern A, Nosarti C, Cuddy M, Rifkin L, Murray R, Rushe T, Wyatt J. (2008) Cognitive maturation in preterm and term born adolescents. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79: 381-6.
- 124.** Darlow BA, Horwood LJ, Woodward LJ, Elliott JM, Troughton RW, Elder MJ, Epton MJ, Stanton JD, Swanney MP, Keenan R, Melzer TR, McKelvey VA, Levin K, Meeks MG, Espiner EA, Cameron VA, Martin J. (2015) The New Zealand 1986 very low birth weight cohort as young adults: mapping the road ahead. *BMC Pediatr* 15: 90.
- 125.** Dalziel SR, Lim VK, Lambert A, McCarthy D, Parag V, Rodgers A, Harding JE. (2007) Psychological functioning and health-related quality of life in adulthood after preterm birth. *Dev Med Child Neurol* 49: 597-602.
- 126.** Grunau RE, Whitfield MF, Fay TB. (2004) Psychosocial and academic characteristics of extremely low birth weight (< or =800 g) adolescents who are free of major impairment compared with term-born control subjects. *Pediatrics* 114: e725-32.
- 127.** Pineda RG, Neil J, Dierker D, Smyser CD, Wallendorf M, Kidokoro H, Reynolds LC, Walker S, Rogers C, Mathur AM, Van Essen DC, Inder T. (2014) Alterations in brain structure and neurodevelopmental outcome in preterm infants hospitalized in different neonatal intensive care unit environments. *J Pediatr* 164: 52-60.e2.

- 128.** Luciana M. (2003) Cognitive development in children born preterm: implications for theories of brain plasticity following early injury. *Dev Psychopathol* 15: 1017-47.
- 129.** Short EJ, Klein NK, Lewis BA, Fulton S, Eisengart S, Kerckmar C, Baley J, Singer LT. (2003) Cognitive and academic consequences of bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight: 8-year-old outcomes. *Pediatrics* 112: e359.
- 130.** Breeman LD, Jaekel J, Baumann N, Bartmann P, Wolke D. (2015) Preterm Cognitive Function Into Adulthood. *Pediatrics*.
- 131.** Heinonen K, Eriksson JG, Lahti J, Kajantie E, Pesonen AK, Tuovinen S, Osmond C, Raikonen K. (2015) Late preterm birth and neurocognitive performance in late adulthood: a birth cohort study. *Pediatrics* 135: e818-25.
- 132.** Perricone G, Morales MR, Anzalone G. (2013) Neurodevelopmental outcomes of moderately preterm birth: precursors of attention deficit hyperactivity disorder at preschool age. *Springerplus* 2: 221.
- 133.** Jarjour IT. (2015) Neurodevelopmental outcome after extreme prematurity: a review of the literature. *Pediatr Neurol* 52: 143-52.
- 134.** Pascual Pascual SI. (2001) [Evaluation of maturity in drawing in childhood. I. Evaluation and validation of a graphomotor test in a population of normal children]. *Rev Neurol* 33: 812-25.
- 135.** Garofalo Gomez N, Goicoechea Astencio A, Gomez Garcia AM, Pascual Pascual SI. (2011) Validation of the Pascual Graphomotor Test in Cuban school children. *Neurologia* 26: 214-9.
- 136.** M. B. (2005) Validación de test grafomotor en población escolar normal en Lima. Lima: Anales de la Facultad de Medicina. p 218-24.
- 137.** Brown L SRJ, Johnsen S.K. (2000) *Toni 2 Test de inteligencia no verbal. Apreciación de la habilidad cognitiva sin influencia del lenguaje*. Madrid: TEA ediciones.
- 138.** D. W. (1993) *Escala de Inteligencia de Weschler para Niños-Revisada. WISC-R*. Madrid: TEA ediciones.
- 139.** Buela-Casals G. SJC. (1999) Manual de Evaluación Psicológica. Fundamentos, técnicas y aplicaciones. 2ª edition edn. Madrid: Siglo Veintiuno de España editores.
- 140.** D. J. (1997) osse, D. Brunet-Lezine révisé : Echelle de développement psychomoteur de la première enfance. Paris: Etablissements d'applications psychotechniques.
- 141.** Lopez Maestro M, Pallas Alonso CR, La Cruz Bertolo J, Perez Agromayor I, Gomez Castillo E, Alba Romero C. (2002). Loss to follow-up and cerebral palsy. *An Esp Pediatr* 57: 354-60.

- 142.** Pallas Alonso CR, de La Cruz Bertolo J, Medina Lopez MC, Bustos Lozano G, de Alba Romero C, Simon De Las Heras R. (2000). Age for sitting and walking in children born weighing less than 1,500 g and normal motor development at two years of age. *An Esp Pediatr* 53: 43-7.
- 143.** Pallas Alonso CR, de La Cruz Bertolo J, Medina Lopez MC, Orbea Gallardo C, Gomez Castillo E, Simon De Las Heras R. (2000) [Cerebral palsy and age of sitting and walking in children weighing less than 1,500 g at birth]. *An Esp Pediatr* 53: 48-52.
- 144.** Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. (1997) Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 39: 214-23.
- 145.** Hack M, Costello DW. (2008) Trends in the rates of cerebral palsy associated with neonatal intensive care of preterm children. *Clin Obstet Gynecol* 51: 763-74.
- 146.** Hack M, Forrest CB, Schluchter M, Taylor HG, Drotar D, Holmbeck G, Andreias L. (2011) Health status of extremely low-birth-weight children at 8 years of age: child and parent perspective. *Arch Pediatr Adolesc Med* 165: 922-7.
- 147.** Hamrick SE, Miller SP, Leonard C, Glidden DV, Goldstein R, Ramaswamy V, Piecuch R, Ferriero DM. (2004) Trends in severe brain injury and neurodevelopmental outcome in premature newborn infants: the role of cystic periventricular leukomalacia. *J Pediatr* 145: 593-9.
- 148.** Harris MN, Voigt RG, Barbaresi WJ, Voge GA, Killian JM, Weaver AL, Colby CE, Carey WA, Katusic SK. (2013) ADHD and learning disabilities in former late preterm infants: a population-based birth cohort. *Pediatrics* 132: e630-6.
- 149.** Scott MN, Taylor HG, Fristad MA, Klein N, Espy KA, Minich N, Hack M. (2012) Behavior disorders in extremely preterm/extremely low birth weight children in kindergarten. *J Dev Behav Pediatr* 33: 202-13.
- 150.** Hack M, Taylor HG. (2000) Perinatal brain injury in preterm infants and later neurobehavioral function. *Jama United states*. p 1973-4.
- 151.** Cioni G, Bertuccelli B, Boldrini A, Canapicchi R, Fazzi B, Guzzetta A, Mercuri E. (2000) Correlation between visual function, neurodevelopmental outcome, and magnetic resonance imaging findings in infants with periventricular leucomalacia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 82: F134-40.
- 152.** Kallen K, Serenius F, Westgren M, Marsal K. (2015) Impact of obstetric factors on outcome of extremely preterm births in Sweden: prospective population-based observational study (EXPRESS). *Acta Obstet Gynecol Scand*.
- 153.** Ward RM, Beachy JC. (2003) Neonatal complications following preterm birth. *Bjog* 110 Suppl 20: 8-16.

- 154.** Singh GK, Kenney MK, Ghandour RM, Kogan MD, Lu MC. (2013) Mental Health Outcomes in US Children and Adolescents Born Prematurely or with Low Birthweight. *Depress Res Treat* 2013: 570743.
- 155.** Msall ME, Park JJ. (2008) The spectrum of behavioral outcomes after extreme prematurity: regulatory, attention, social, and adaptive dimensions. *Semin Perinatol* 32: 42-50.
- 156.** Bickle Graz M, Tolsa JF, Fischer Fumeaux CJ. (2015) Being Small for Gestational Age: Does it Matter for the Neurodevelopment of Premature Infants? A Cohort Study. *PLoS One* 10: e0125769.
- 157.** Sucksdorff M, Lehtonen L, Chudal R, Suominen A, Joelsson P, Gissler M, Sourander A. (2015) Preterm Birth and Poor Fetal Growth as Risk Factors of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics*.
- 158.** Aarnoudse-Moens CS¹ W-KN, van Goudoever JB, Oosterlaan J. (2009) Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. *Pediatrics*. 2009 Aug;124(2):717-28 124: 717-28.
- 159.** Chyi LJ, Lee HC, Hintz SR, Gould JB, Sutcliffe TL. (2008) School outcomes of late preterm infants: special needs and challenges for infants born at 32 to 36 weeks gestation. *J Pediatr* 153: 25-31.
- 160.** Caravale B, Tozzi C, Albino G, Vicari S. (2005) Cognitive development in low risk preterm infants at 3-4 years of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 90: F474-9.
- 161.** Wood NS, Costeloe K, Gibson AT, Hennessy EM, Marlow N, Wilkinson AR. (2005) The EPICure study: associations and antecedents of neurological and developmental disability at 30 months of age following extremely preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 90: F134-40.
- 162.** Isaacs EB, Edmonds CJ, Chong WK, Lucas A, Morley R, Gadian DG. (2004) Brain morphometry and IQ measurements in preterm children. *Brain* 127: 2595-607.
- 163.** Rose SA, Feldman JF, Jankowski JJ. (2011) Modeling a cascade of effects: the role of speed and executive functioning in preterm/full-term differences in academic achievement. *Dev Sci* 14: 1161-75.
- 164.** Strang-Karlsson S, Andersson S, Paile-Hyvarinen M, Darby D, Hovi P, Raikonen K, Pesonen AK, Heinonen K, Jarvenpaa AL, Eriksson JG, Kajantie E. (2010) Slower reaction times and impaired learning in young adults with birth weight <1500 g. *Pediatrics* 125: e74-82.
- 165.** Jefferis BJ, Power C, Hertzman C. (2002) Birth weight, childhood socioeconomic environment, and cognitive development in the 1958 British birth cohort study. *Bmj* 325: 305.

- 166.** Anderson PJ, Doyle LW. (2008) Cognitive and educational deficits in children born extremely preterm. *Semin Perinatol* 32: 51-8.
- 167.** Upadhyay K, Pourcyrous M, Dhanireddy R, Talati AJ. (2015) Outcomes of neonates with birth weight 500 g: a 20-year experience. *J Perinatol*.
- 168.** Anderson P, Doyle LW. (2003) Neurobehavioral outcomes of school-age children born extremely low birth weight or very preterm in the 1990s. *Jama* 289: 3264-72.
- 169.** Baschat AA, Viscardi RM, Hussey-Gardner B, Hashmi N, Harman C. (2009) Infant neurodevelopment following fetal growth restriction: relationship with antepartum surveillance parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 33: 44-50.
- 170.** Zhu JJ, Bao YY, Zhang GL, Ma LX, Wu MY. (2014) No relationship between mode of delivery and neonatal mortality and neurodevelopment in very low birth weight infants aged two years. *World J Pediatr* 10: 227-31.
- 171.** Canterino JC, Verma U, Visintainer PF, Elimian A, Klein SA, Tejani N. (2001) Antenatal steroids and neonatal periventricular leukomalacia. *Obstet Gynecol* 97: 135-9.
- 172.** Agarwal R, Chiswick ML, Rimmer S, Taylor GM, McNally RJ, Alston RD, D'Souza SW. (2002) Antenatal steroids are associated with a reduction in the incidence of cerebral white matter lesions in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 86: F96-f101.
- 173.** Friedman S, Shinwell ES. (2004) Prenatal and postnatal steroid therapy and child neurodevelopment. *Clin Perinatol* 31: 529-44.
- 174.** Asztalos EV, Murphy KE, Willan AR, Matthews SG, Ohlsson A, Saigal S, Armson BA, Kelly EN, Delisle MF, Gafni A, Lee SK, Sananes R, Rovet J, Guselle P, Amankwah K, Saleem M, Sanchez J. (2013) Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study: outcomes in children at 5 years of age (MACS-5). *JAMA Pediatr* 167: 1102-10.
- 175.** Asztalos E, Willan A, Murphy K, Matthews S, Ohlsson A, Saigal S, Armson A, Kelly E, Delisle MF, Gafni A, Lee S, Sananes R, Rovet J, Guselle P, Amankwah K. (2014) Association between gestational age at birth, antenatal corticosteroids, and outcomes at 5 years: multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study at 5 years of age (MACS-5). *BMC Pregnancy Childbirth* 14: 272.
- 176.** Barrington KJ. (2001) The adverse neuro-developmental effects of postnatal steroids in the preterm infant: a systematic review of RCTs. *BMC Pediatr* 1: 1.
- 177.** Yeh TF, Lin YJ, Lin HC, Huang CC, Hsieh WS, Lin CH, Tsai CH. (2004) Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity. *N Engl J Med* 350: 1304-13.

- 178.** Peltoniemi OM, Lano A, Yliherva A, Kari MA, Hallman M. (2015) Randomised trial of early neonatal hydrocortisone demonstrates potential undesired effects on neurodevelopment at preschool age. *Acta Paediatr*.
- 179.** LeFlore JL, Engle WD. (2011) Growth and neurodevelopment in extremely low-birth-weight neonates exposed to postnatal steroid therapy. *Am J Perinatol* 28: 635-42.
- 180.** Wilson-Costello D, Walsh MC, Langer JC, Guillet R, Laptook AR, Stoll BJ, Shankaran S, Finer NN, Van Meurs KP, Engle WA, Das A. (2009) Impact of postnatal corticosteroid use on neurodevelopment at 18 to 22 months' adjusted age: effects of dose, timing, and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 123: e430-7.
- 181.** Bayless S, Stevenson J. (2007) Executive functions in school-age children born very prematurely. *Early Hum Dev* 83: 247-54.
- 182.** Bohm B, Smedler AC, Forssberg H. (2004) Impulse control, working memory and other executive functions in preterm children when starting school. *Acta Paediatr* 93: 1363-71.
- 183.** Dall'oglio AM, Rossiello B, Coletti MF, Bultrini M, C DEM, Rava L, Caselli C, Paris S, Cuttini M. (2010) Do healthy preterm children need neuropsychological follow-up? Preschool outcomes compared with term peers. *Dev Med Child Neurol* 52: 955-61.
- 184.** Ni TL, Huang CC, Guo NW. (2011) Executive function deficit in preschool children born very low birth weight with normal early development. *Early Hum Dev* 87: 137-41.
- 185.** Pappas A, Kendrick DE, Shankaran S, Stoll BJ, Bell EF, Laptook AR, Walsh MC, Das A, Hale EC, Newman NS, Higgins RD. (2014) Chorioamnionitis and early childhood outcomes among extremely low-gestational-age neonates. *JAMA Pediatr* 168: 137-47.
- 186.** Lee I, Neil JJ, Huettner PC, Smyser CD, Rogers CE, Shimony JS, Kidokoro H, Mysorekar IU, Inder TE. (2014) The impact of prenatal and neonatal infection on neurodevelopmental outcomes in very preterm infants. *J Perinatol* 34: 741-7.
- 187.** Schlapbach LJ, Ersch J, Adams M, Bernet V, Bucher HU, Latal B. (2010) Impact of chorioamnionitis and preeclampsia on neurodevelopmental outcome in preterm infants below 32 weeks gestational age. *Acta Paediatr* 99: 1504-9.
- 188.** Vaucher YE, Peralta-Carcelen M, Finer NN, Carlo WA, Gantz MG, Walsh MC, Laptook AR, Yoder BA, Faix RG, Das A, Schibler K, Rich W, Newman NS, Vohr BR, Yoltan K, Heyne RJ, Wilson-Costello DE, Evans PW, Goldstein RF, Acarregui MJ, Adams-Chapman I, Pappas A, Hintz SR, Poindexter B, Dusick AM, McGowan EC, Ehrenkranz RA, Bodnar A, Bauer CR, Fuller J, O'Shea TM, Myers GJ, Higgins RD. (2012) Neurodevelopmental outcomes in the early CPAP and pulse oximetry trial. *N Engl J Med* 367: 2495-504.

- 189.** Rose J, Vassar R, Cahill-Rowley K, Hintz SR, Stevenson DK. (2015) Neonatal Biomarkers of Inflammation: Correlates of Early Neurodevelopment and Gait in Very-Low-Birth-Weight Preterm Children. *Am J Perinatol*.
- 190.** Batton B, Zhu X, Fanaroff J, Kirchner HL, Berlin S, Wilson-Costello D, Walsh M. (2009) Blood pressure, anti-hypotensive therapy, and neurodevelopment in extremely preterm infants. *J Pediatr* 154: 351-7, 7.e1.
- 191.** Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, Vohr BR, Fanaroff AA, Donovan EF, Poole WK, Blakely ML, Wright L, Higgins R. (2005) Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 115: 696-703.
- 192.** Janz-Robinson EM, Badawi N, Walker K, Bajuk B, Abdel-Latif ME. (2015) Neurodevelopmental Outcomes of Premature Infants Treated for Patent Ductus Arteriosus: A Population-Based Cohort Study. *J Pediatr*.
- 193.** Choi IR, Lee JH, Park MS, Kim JY, Park KH, Kim GH, Eun SH. (2012) Early neurodevelopment in very low birth weight infants with mild intraventricular hemorrhage or those without intraventricular hemorrhage. *Korean J Pediatr* 55: 414-9.
- 194.** Rodriguez Ogando A, Miranda Herrero MC, Castro de Castro P, Vazquez Lopez M, Blanco Bravo D. (2011) [Early stimulation in newborns with birth weight between 1,000 and 1,500 g: is it always necessary?]. *An Pediatr (Barc)* 75: 161-8.
- 195.** Cooke RW. (2005) Perinatal and postnatal factors in very preterm infants and subsequent cognitive and motor abilities. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 90: F60-3.
- 196.** Ferreira RC, Mello RR, Silva KS. (2014) Neonatal sepsis as a risk factor for neurodevelopmental changes in preterm infants with very low birth weight. *J Pediatr (Rio J)* 90: 293-9.
- 197.** Schlapbach LJ, Aebischer M, Adams M, Natalucci G, Bonhoeffer J, Latzin P, Nelle M, Bucher HU, Latal B. (2011) Impact of sepsis on neurodevelopmental outcome in a Swiss National Cohort of extremely premature infants. *Pediatrics* 128: e348-57.
- 198.** Shepherd EG, Knupp AM, Welty SE, Susey KM, Gardner WP, Gest AL. (2012) An interdisciplinary bronchopulmonary dysplasia program is associated with improved neurodevelopmental outcomes and fewer rehospitalizations. *J Perinatol* 32: 33-8.
- 199.** Mitchell SH. (1996) Infants with bronchopulmonary dysplasia: a developmental perspective. *J Pediatr Nurs* 11: 145-51.
- 200.** Majnemer A, Riley P, Shevell M, Birnbaum R, Greenstone H, Coates AL. (2000) Severe bronchopulmonary dysplasia increases risk for later neurological and motor sequelae in preterm survivors. *Dev Med Child Neurol* 42: 53-60.

- 201.** Abernethy LJ, Cooke RW, Foulder-Hughes L. (2004) Caudate and hippocampal volumes, intelligence, and motor impairment in 7-year-old children who were born preterm. *Pediatr Res* 55: 884-93.
- 202.** Kesler SR, Ment LR, Vohr B, Pajot SK, Schneider KC, Katz KH, Ebbitt TB, Duncan CC, Makuch RW, Reiss AL. (2004) Volumetric analysis of regional cerebral development in preterm children. *Pediatr Neurol* 31: 318-25.
- 203.** Miller SP, Vigneron DB, Henry RG, Bohland MA, Ceppi-Cozzio C, Hoffman C, Newton N, Partridge JC, Ferriero DM, Barkovich AJ. (2002) Serial quantitative diffusion tensor MRI of the premature brain: development in newborns with and without injury. *J Magn Reson Imaging* 16: 621-32.
- 204.** Parikh NA, He L, Bonfante-Mejia E, Hochhauser L, Wilder PE, Burson K, Kaur S. (2013) Automatically quantified diffuse excessive high signal intensity on MRI predicts cognitive development in preterm infants. *Pediatr Neurol* 49: 424-30.
- 205.** Pogribna U, Burson K, Lasky RE, Narayana PA, Evans PW, Parikh NA. (2014) Role of diffusion tensor imaging as an independent predictor of cognitive and language development in extremely low-birth-weight infants. *AJNR Am J Neuroradiol* 35: 790-6.
- 206.** Skranes J, Lohaugen GC, Evensen KA, Indredavik MS, Haraldseth O, Dale AM, Brubakk AM, Martinussen M. (2012) Entorhinal cortical thinning affects perceptual and cognitive functions in adolescents born preterm with very low birth weight (VLBW). *Early Hum Dev* 88: 103-9.
- 207.** Tanskanen P, Valkama M, Haapea M, Barnes A, Ridler K, Miettunen J, Murray GK, Veijola JM, Jones PB, Taanila AM, Isohanni MK. (2011) Is prematurity associated with adult cognitive outcome and brain structure? *Pediatr Neurol* 44: 12-20.
- 208.** Woodward LJ, Anderson PJ, Austin NC, Howard K, Inder TE. (2006) Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *N Engl J Med* 355: 685-94.
- 209.** Hoyt CS. (2003) Visual function in the brain-damaged child. *Eye (Lond)* 17: 369-84.
- 210.** Chuang YC, Lee C, Chiu NC, Shu CH, Hung HY, Kao HA, Chang JH. (2007) Neurodevelopment in very low birth weight premature infants with postnatal subependymal cysts. *J Child Neurol* 22: 402-5.
- 211.** Whyte HE, Blaser S. (2013) Limitations of routine neuroimaging in predicting outcomes of preterm infants. *Neuroradiology* 55 Suppl 2: 3-11.
- 212.** Charkaluk ML, Truffert P, Marchand-Martin L, Mur S, Kaminski M, Ancel PY, Pierrat V. (2011) Very preterm children free of disability or delay at age 2: predictors of schooling at age 8: a population-based longitudinal study. *Early Hum Dev* 87: 297-302.

- 213.** Charkaluk ML, Truffert P, Fily A, Ancel PY, Pierrat V. (2010) Neurodevelopment of children born very preterm and free of severe disabilities: the Nord-Pas de Calais Epipage cohort study. *Acta Paediatr* 99: 684-9.
- 214.** Boyer J, Flamant C, Boussicault G, Berlie I, Gascoin G, Branger B, N'Guyen The Tich S, Roze JC. (2014) Characterizing early detection of language difficulties in children born preterm. *Early Hum Dev* 90: 281-6.
- 215.** Fily A, Pierrat V, Delporte V, Breart G, Truffert P. (2006) Factors associated with neurodevelopmental outcome at 2 years after very preterm birth: the population-based Nord-Pas-de-Calais EPIPAGE cohort. *Pediatrics* 117: 357-66.
- 216.** Flamant C, Branger B, Nguyen The Tich S, de la Rochebrochard E, Savagner C, Berlie I, Roze JC. (2011) Parent-completed developmental screening in premature children: a valid tool for follow-up programs. *PLoS One* 6: e20004.
- 217.** Patkai J, Schmitz T, Anselem O, Mokbat S, Jarreau PH, Goffinet F, Azria E. (2013) Neonatal and two-year outcomes after rupture of membranes before 25 weeks of gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 166: 145-50.
- 218.** Domenech E, Castro R, Casabona C, Mendez A, Ormazabal C, Rodriguez Luis JC. (1989) [Electroencephalographic maturation in preterm newborn infants]. *An Esp Pediatr* 31: 221-8.
- 219.** Topcuoglu S, Kolsuz LD, Gursoy T, Ovali F, Karatekin G. (2015) Effects of preeclampsia on the amplitude integrated electroencephalography activity in preterm infants. *J Perinat Med*.
- 220.** Song J, Xu F, Wang L, Gao L, Guo J, Xia L, Zhang Y, Zhou W, Wang X, Zhu C. (2015) Early amplitude-integrated electroencephalography predicts brain injury and neurological outcome in very preterm infants. *Sci Rep* 5: 13810.
- 221.** Omidvarnia A, Metsaranta M, Lano A, Vanhatalo S. (2015) Structural damage in early preterm brain changes the electric resting state networks. *Neuroimage* 120: 266-73.

VIII. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

VIII. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

- *"Estimulación precoz en los recién nacidos con peso al nacer entre 1.000 y 1.500g. ¿Es siempre necesaria?"* Rodríguez Ogando A, Miranda Herrero M.C., Castro de Castro P, Vázquez López M, Blanco Bravo D. An. Pediatr. 2011 Sep;75(3):161-8.
- *"Funciones visuoespaciales y prematuridad"*. Miranda Herrero MC, Pascual Pascual SI, Barredo Valderrama E., Vázquez López M, De Castro de Castro P. Rev Neurol 2014 Nov 1;59(9):411-8.
- *"Funciones visuoespaciales y prematuridad"*. Jiménez de Domingo A, Miranda Herrero M^aC, Vázquez López M, Barredo Valderrama E, Castro de Castro P, Pascual Pascual S.I. Comunicación oral en XXXVIII Reunión de la Sociedad Española de Neurología Pediátrica. SENEP, Logroño 21-23 Mayo 2015.
- *"Visuospatial functions and prematurity"* Miranda MC, Barredo E, Jimenez A, Vázquez M, Castro P, Pascual SI. Comunicación póster 43^ÈME Réunion de la Société européenne de Neurologie Pédiatrique, (43rd SENP MEETING).
- Máster Universitario en Neurociencias por la Universidad Autónoma de Madrid. (Octubre 2011-Octubre 2013) Trabajo fin de Master: revisión bibliográfica "Análisis de la maduración a largo plazo de las funciones visuoespaciales de los niños prematuros". Calificación: 9 (Sobresaliente).
- Profesora Colaboradora en el Máster Neurociencia Universidad Autónoma de Madrid, con una clase teórica impartida dentro de la Asignatura Optativa del Máster denominada: "Plasticidad del Cerebro Inmaduro Lesionado" (3 créditos ECTS), el día 14 de abril de 2015: *"Maduración a largo plazo de las funciones visuoespaciales de los niños prematuros"* (1 hora).
- Asistencia a cursos y congresos relacionados con el tema de investigación:

1. *43ÈME Réunion de la Société Européenne de Neurologie Pédiatrique, (43rd SENP MEETING)*, Bruselas (Bélgica) 17-19 Septiembre 2015.
2. *11th European Paediatric Neurology Society Congress*, Viena (Austria) 27-30 Mayo 2015.
3. *XXXVIII Reunión de la Sociedad Española de Neurología P di trica. SENEP*, Logroño 21-23 Mayo 2015.
4. *IX Congreso Nacional de la SENEP (Sociedad española de Neurología P di trica)*. 11-14 Junio 2014. Palma de Mallorca.
5. *XVI Curso Internacional de Actualización en Neuropediatría y Neuropsicología Infantil*. Colegio Oficial de Médicos de Valencia. Valencia 6-7 Marzo 2014, 17 horas lectivas.
6. *XV Curso Internacional de Actualización en Neuropediatría y Neuropsicología Infantil*. Colegio Oficial de Médicos de Valencia. Valencia 28 Febrero-1 Marzo 2013.
7. *XXXVI Reunión anual de la SENEP (Sociedad Española de Neurología P di trica)*. 31 Mayo, 1-2 Junio 2012. Santander.

IX. ANEXOS



Hospital General Universitario
Gregorio Marañón

Comunidad de Madrid



DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D. Fernando Díaz Otero, Secretario del **COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN

CERTIFICA

Que se ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

TÍTULO: "Análisis de la maduración a largo plazo de las funciones visuoespaciales de los niños prematuros"

Promotor: Investigador

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos legalmente establecidos, y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Además, el citado CEIC cumple las normas de BPC (CPMP / ICH / 135 / 95).

Este CEIC acepta que dicho estudio sea realizado por el investigador principal:

Dra. María Concepción Miranda Herrero / Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Lo que firmo en Madrid, a 06 de febrero de 2014



Fdo. Dr. Fernando Díaz Otero

394/13

C/ Dr. Esquerdo 46, Pabellón de Gobierno, Planta baja, 28007 Madrid
ceic.hugum@salud.madrid.org Tel. 91 586 7007 – Fax. 91 400 8156

ANEXO 1: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS.

VARIABLES DEMOGRÁFICAS:

Código paciente:

Fecha de nacimiento:

Edad: años Sexo: V/M

Raza:

Nivel socioeconómico: bajo/medio/alto

ANTECEDENTES PERINATALES:

Edad gestacional:

PRN:

CIR/PEG: si/no

Embarazo de riesgo: SI/NO

- Diabetes materna.
- Preeclampsia/Eclampsia materna
- Embarazo múltiple.
- Síndrome Hellp
- Transfusión feto-fetal
- FIV, inseminación artificial
- Polihidramnios/oligoamnios
- Amenaza de aborto.
- Amenaza de parto pretérmino
- Hemorragia 1º, 2º o 3º trimestre.
- Tabaquismo, consumo de drogas durante el embarazo.
- Enfermedad materna

Tipo de parto: Eutócico / instrumental (fórceps, kiwi, espátulas)/ cesárea.

Factores adversos durante el parto: SI/NO

- Registro patológico
- Patología placentaria y/o del cordón.
- Corioamnionitis.
- Riesgo de síndrome de aspiración meconial

Apgar 1 minuto/5 minutos:

REA: No, I/II/III/IV/V

pH cordón:

TBR:

Maduración con corticoides previa: SI/NO

VARIABLES NEONATALES AL NACIMIENTO:

Días de ingreso Neo/UCIN:

Días de VMC:

Diagnósticos:

- Pausas de apnea: SI/NO
- Hiperbilirrubinemia: SI/NO
- DBP/EMH: SI/NO

- Anemia: Considerando esta como anemia que requirió transfusión de hemoderivados en el contexto de inestabilidad hemodinámica (necesidad de inotrópicos): SI/NO
- Sepsis: SI/NO
- Persistencia de circulación fetal: (FOP, DAP) SI/NO. Cuál:
- Inestabilidad hemodinámica: SI/NO
- Hipoglucemia : SI/NO
- Enterocolitis necrotizante: SI/NO
- ROP: SI/NO, grado: dcho/izq
- HIV: SI/NO.
 - Hemorragia subependimaria uni o bilateral.
 - HIV I uni o bilateral
 - HIV II uni o bilateral
 - HIV III uni o bilateral
 - HIV IV uni o bilateral.
- Ventriculomegalia: SI/NO Grado: leve/moderada/grave
- Hidrocefalia: SI/NO
- Infarto arterial isquémico: SI/NO
- Infarto venoso: SI/NO
- Trombosis de senos venosos: SI/NO
- Leucomalacia periventricular. SI/NO

Exploración neurológica en NEO: normal/ mínimamente alterada/muy alterada

Crisis epilépticas: SI/NO Tratamiento:

MFC: normal/alterado. Alteración:

EEG:

- Normal.
- ondas lentas, signos de sufrimiento.
- actividad epileptiforme generalizada.
- actividad epileptiforme focal.

Ecografía transfontanelar: normal/alterada. Hallazgos:

RM cerebral: normal/alterada Hallazgos:

Antecedentes familiares de enfermedades neurológicas: SI/NO. Cual:

VALORACIÓN NEUROLÓGICA A LOS 2 AÑOS DE VIDA

Exploración neurológica a los dos años: normal/mínimamente alterada/muy alterada.

Especificar alteraciones:

Grado de afectación global motora e intelectual (Pallás et al): 4/3/2/1

Test Brunet-Lezine:

VARIABLES ACTUALES:

Atención temprana: SI/NO.

Cuanto tiempo:

Logopedia:

Apoyo en el colegio:

Curso:

Rendimiento escolar:

Exploración neurológica: normal /mínimamente alterada/muy alterada

Especificar:

Grado de afectación motora:

- normal
- dispraxia motora fina
- dispraxia motora gruesa
- monoparesia, hemiparesia, diplejía espástica: grado:

Alteraciones neurosensoriales leves: visuales/auditivas

RM cerebral: SI/NO normal/alterada

Hallazgos:

EEG:

- Normal.
- ondas lentas, signos de sufrimiento.
- actividad epileptiforme generalizada.
- actividad epileptiforme focal.

Diagnósticos neurológicos:

- TDAH,
- Dislexia,
- Dislalia,
- Trastorno específico del lenguaje.
- Retraso del aprendizaje

Fármacos:

Otras enfermedades de interés:

Puntuación Toni 2:

CI Wisc IV, Wisc-R: CIT

CIV

CIM

Test grafomotor de Pascual:

- Puntuación total:
- Percentil según edad:
- Coeficiente grafomotor:

ANEXO 2: HOJA DE INFORMACIÓN



HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO:

“Análisis de la maduración a largo plazo de las funciones visuoespaciales de los niños prematuros”

INVESTIGADOR PRINCIPAL: M^a Concepción Miranda Herrero. Servicio de Pediatría (Neuropediatría). Tfno 915290243.

CENTRO: Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

1. INTRODUCCION

Nos dirigimos a usted para solicitar su consentimiento para la realización y utilización de los resultados de los test de evaluación de funciones cognitivas que realice su hijo/así como la utilización de los datos clínicos de su hijo/a con fines de investigación biomédica.

Nuestra intención es tan sólo que Ud. reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar, si quiere o no participar en el estudio o posibles estudios que puedan derivar de este primero, en beneficio de investigaciones posteriores

Para ello le ruego lea esta hoja informativa con atención, pudiendo consultar con las personas que considere oportuno, y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir. Si tiene alguna duda diríjase a la Dra. M^a Concepción Miranda

El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Gregorio Marañón, de acuerdo a la legislación vigente, y se lleva a cabo con respecto a los principios enunciados en la declaración del Helsinki y a las normas de buena práctica clínica.

En este estudio participa el Hospital General Universitario Gregorio Marañón, estimándose que participen un total de al menos 80 sujetos.

2. PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA:

Debe saber que su participación en este estudio es **totalmente voluntaria** y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento para la utilización de los datos en cualquier momento sin que por ello se altere la relación

con su médico. Si usted decide revocar su consentimiento, no se realizarán nuevos estudios, pero esta revocación no afectará a las investigaciones realizadas hasta el momento.

3. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

Se solicita su participación en este Proyecto de Investigación, cuyo objetivo principal pretende evaluar la existencia de alteraciones en la funciones visuoespaciales en población en edad escolar con antecedente de prematuridad. Las funciones visuoespaciales son las funciones superiores encargadas de percibir el espacio y orientar y dirigir nuestras acciones a través de éste de una manera física o imaginaria y están muy implicadas en los procesos de aprendizaje en los niños. Además pretendemos estudiar que factores influyen en el desarrollo de estas funciones de manera que podamos hacer una intervención precoz en estos niños para mejorar sus capacidades educativas y su calidad de vida futura.

Para la realización de este estudio, será necesario que recojamos una serie de datos de su hijo en relación a varios aspectos relativos al embarazo, parto, enfermedades previas, antecedentes familiares. Asimismo, se hará una evaluación completa del niño: se realizará una evaluación neurológica y se pasarán una serie de test para valorar funciones ejecutivas, cognitivas y coeficiente de desarrollo.

Este estudio no entraña riesgo para la salud de su hijo, puesto que se trata de un estudio observacional descriptivo y no requiera de la toma de muestras biológicas. Además, su hijo se puede beneficiar de un seguimiento más estrecho pudiendo realizar intervenciones en el caso de que lo necesite.

Finalmente el estudio podría beneficiar en un futuro a otros pacientes prematuros y contribuir a un mejor conocimiento y tratamiento de estas alteraciones.

4. CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal, y en su reglamento de desarrollo. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Sus datos serán tratados informáticamente y se incorporarán a un fichero automatizado de datos de carácter personal cuyo responsable es M^a Concepción Miranda Herrero, que ha sido registrado en la Agencia Española de Protección de Datos.

Sus datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio y colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo en caso de urgencia médica, requerimiento de la administración sanitaria o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países, previa notificación a la Agencia Española de Protección de Datos, los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

Los resultados médicos podrán ser comunicados en reuniones científicas, congresos médicos o publicaciones científicas. Sin embargo se mantendrá una estricta confidencialidad sobre la identidad de los pacientes

Le informamos que al tratarse de la participación de su hijo, de acuerdo a la legislación vigente, los responsables del estudio han puesto en conocimiento del Ministerio Fiscal que se van a incluir menores de edad en el mismo.

Si usted precisa mayor información sobre este estudio puede contactar con el investigador M^a Concepción Miranda Herrero. Teléfono 915290243.

ANEXO 3 : CONSENTIMIENTO INFORMADO



CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE

(Ley de Investigación Biomédica 14/2007)

Título del estudio: “Análisis de la maduración a largo plazo de las funciones visuoespaciales de los niños prematuros”

Investigador responsable del estudio: María Concepción Miranda Herrero

1. Yo.....declaro bajo mi responsabilidad que he leído la Hoja de Información sobre el estudio y acepto participar en este estudio.
2. Se me ha entregado una copia de la Hoja de Información al paciente y una copia del Consentimiento Informado, fechado y firmado. Se me han explicado las características y objetivo del estudio y los posibles beneficios y riesgos que puedo esperar. Se me ha dado tiempo y oportunidad para realizar preguntas. Todas las preguntas fueron respondidas a mi entera satisfacción.
3. Sé que se mantendrá en secreto la identidad y se identificarán mis estudios con un código numérico.
4. Soy libre de retirarme del estudio en cualquier momento por cualquier motivo, sin tener que dar explicaciones y sin que repercuta negativamente sobre mi tratamiento médico futuro.
5. Entiendo que el objetivo del estudio es evaluar la población objeto de estudio y que los resultados del mismo no se comunicarán ni a mí, ni a mi médico, excepto en el caso de que dichos hallazgos tengan una implicación significativa para la salud de los participantes y que exista una posibilidad real de mejorar esa condición en usted.

Punto 1.- YO DOY mi consentimiento voluntariamente para que se pueda realizar el estudio

Punto 2.- YO DOY mi consentimiento voluntariamente para que se guarden mis datos, con desvinculación de la identidad

Fecha:

Firma del paciente:

Constato que he explicado las características y el objetivo del estudio, sus apartados y los riesgos y beneficios potenciales al sujeto cuyo nombre aparece escrito más arriba. El sujeto consiente participar por medio de su firma fechada en persona.

Firma: Firma del Investigador o la persona que proporciona la información y consentimiento.

ANEXO 4: TEST GRAFOMOTOR DE PASCUAL

NOMBRE:

EDAD:

FECHA:

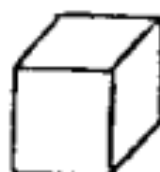
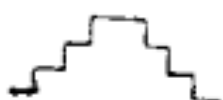


Tabla I. Calificación del test grafomotor.

Instrucciones generales de la corrección	
1.	El niño puede repetir libremente las figuras, por propia iniciativa, no por indicación del adulto. El adulto debe insistirle en que mantenga la atención y complete el test. Se retira el papel a los 10 minutos. No se permite borrar
2.	Se puntúa la mejor de las ejecuciones. No se tienen en cuenta las repeticiones ni las correcciones de las líneas
3.	No se puntúan leves errores en el paralelismo de las líneas
Puntos	Ejecución
Rombo	
0.	Perfecto o casi perfecto. Admite leve alteración del paralelismo
1.	Desproporción de las formas. Admite lados desiguales (>50% de la muestra), con mantenimiento de los ángulos
2.	Distorsión importante de lados y ángulos. Los ángulos difieren en más de 30° de la muestra
Escalera	
0.	Perfecta o casi perfecta. Admite leve alteración del paralelismo
1.	Alteración solamente del grafismo. Mayor o menor número de peldaños, pero con correcta dirección de los mismos; o ángulos incorrectos, pero en dirección adecuada; o tamaño diferente al de la muestra, en todo o en parte
2.	Distorsión de las formas. Dirección equivocada de los peldaños, horizontalidad o verticalidad de los mismos
Cruz	
0.	Perfecta o casi perfecta. Admite únicamente leves diferencias de tamaño de sus partes
1.	Diferencia de tamaño y de ángulos. Diferencias del 50% o más en el tamaño del conjunto o de alguna de las partes. Leves alteraciones de los ángulos
2.	Distorsión. Asimetrías y/o alteraciones importantes de los ángulos, o de la posición de los brazos o tronco. Dos rectángulos superpuestos
3.	Gran distorsión. Cruz simple (de dos líneas), pérdida de un hemidibujo, etc.
Flor	
0.	Perfecta o casi perfecta. Admite leve irregularidad del dibujo
1.	Alteración de los detalles. Omisión o adición de más de dos pétalos, alteración de la proporción
2.	Sustitución de los pétalos por líneas; gran simplicidad
Reloj	
0.	Perfecto o casi perfecto. Admite omisión de ligeros detalles
1.	Omisión o leve distorsión de las formas. Falta de más de cuatro detalles (número, aguja, etc.). Distorsión leve del círculo. Alteración importante del grafismo pero sin distorsión de la figura
2.	Distorsión importante de las figuras
Casa	
0.	Perfecta o casi perfecta. Admite leve falta de paralelismo
1.	Perspectiva parcialmente dibujada. Ya se percibe la perspectiva del tejado o de la pared. Omisión de numerosos detalles
2.	Perspectiva ausente
3.	Gran distorsión. Expresión únicamente de una fachada o de varias partes disgregadas
Cubo	
0.	Perfecto o casi perfecto. Lados casi paralelos
1.	Perspectiva ya esbozada. Tres cuadriláteros. Ya se observa perspectiva tridimensional en alguna arista
2.	Perspectiva ausente. Tres cuadriláteros. Se incluye también la figura hecha uniendo dos cuadrados, con las aristas traseras visibles
3.	Tres cuadriláteros disgregados, o figura con dos o cuatro cuadriláteros
4.	Únicamente un cuadrilátero
Bicicleta	
0.	Perfecta a casi perfecta
1.	Omisión de detalles, desproporción. Faltan más de dos detalles, o desproporción de las partes
2.	Distorsión. Cuadro abierto. Ruedas separadas del resto. Gran distorsión de la forma, aunque el cuadro esté cerrado
20 puntuación máxima total.	

Tabla A-1. Puntuaciones normales del test grafomotor. Resultados en niños con rendimiento escolar normal. (Resultados medios de la muestra escolar (dos tests x dos correctores) y de la muestra de la consulta pediátrica.

Edad	P5	P25	Media	P 75	P95	DT
5	7	11	12,46	14	19	3,34
6	4	8	9,7	12	15	3,21
7	1	4	7,07	9	12	3,39
8	1	2	4,07	5,5	9	2,47
9	0	1	1,91	2	5	1,55
10	0	0	0,78	1	3	1,34
11	0	0	0,63	1	2	0,92
12	0	0	0,25	0,5	1	0,46

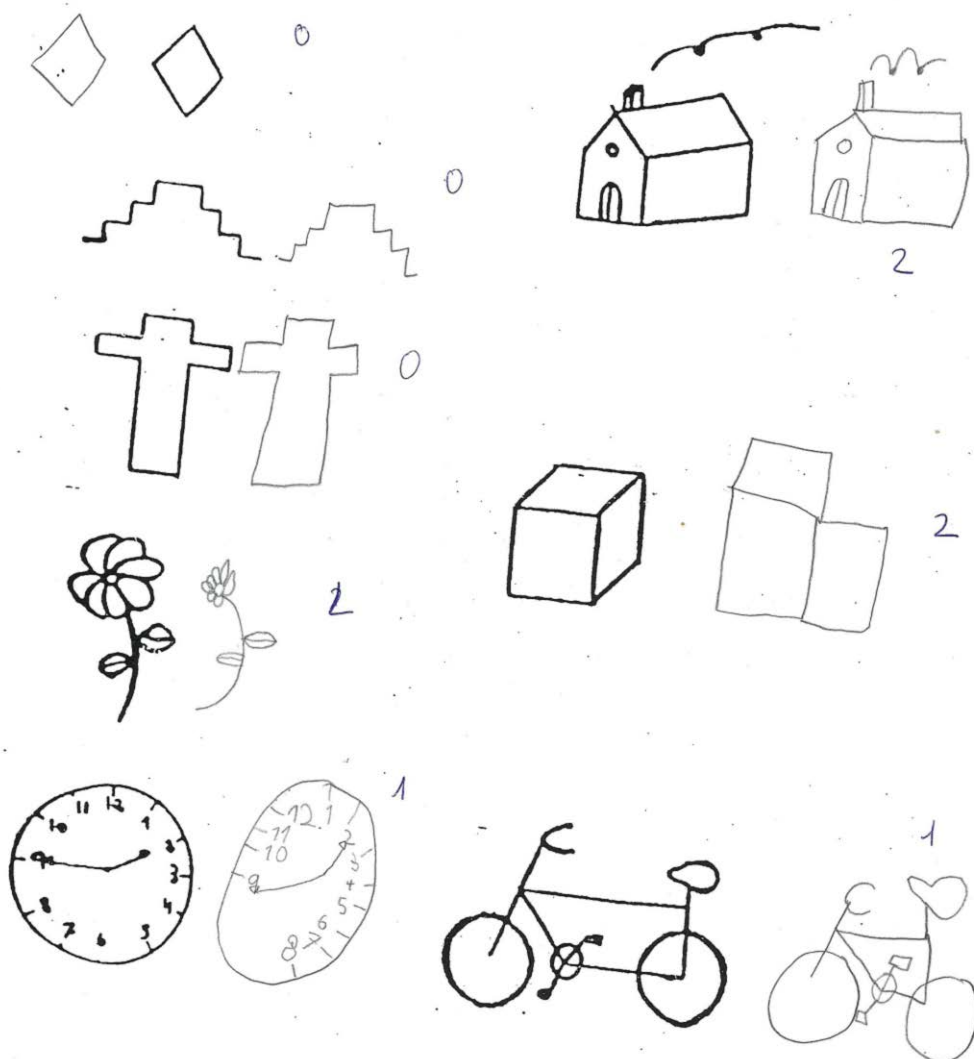
Cociente grafomotor

Puntuación directa del test grafomotor	5 años	6 años	7 años	8 años	9 años	10 años	11 años
0	156	145	131	125	118	109	110
1	151	141	127	119	109	98	94
2	147	136	122	113	99	86	78
3	142	131	118	106	89	75	61
4	138	127	114	100	80	64	
5	134	122	109	94	70		
6	129	117	105	88	60		
7	125	113	100	82			
8	120	108	96	76			
9	116	103	91	70			
10	111	99	87	64			
11	107	94	83				
12	102	89	78				
13	98	85	74				
14	93	80	69				
15	89	75	65				
16	84	71	60				
17	80	66					
18	75	61					
19	71						
20	66						
Media	12,46	9,7	7,07	4,07	1,91	0,78	0,63
DT	3,34	3,21	3,39	2,47	1,55	1,34	0,92

¹³⁴S.I. Pascual-Pascual. Evaluación de la madurez para el dibujo en la infancia I. Desarrollo y validación de un test grafomotor en la población infantil normal. Rev. Neurol. 2001;33:812-25

ANEXO 5: EJEMPLOS DE TEST GRAFOMOTOR REALIZADOS

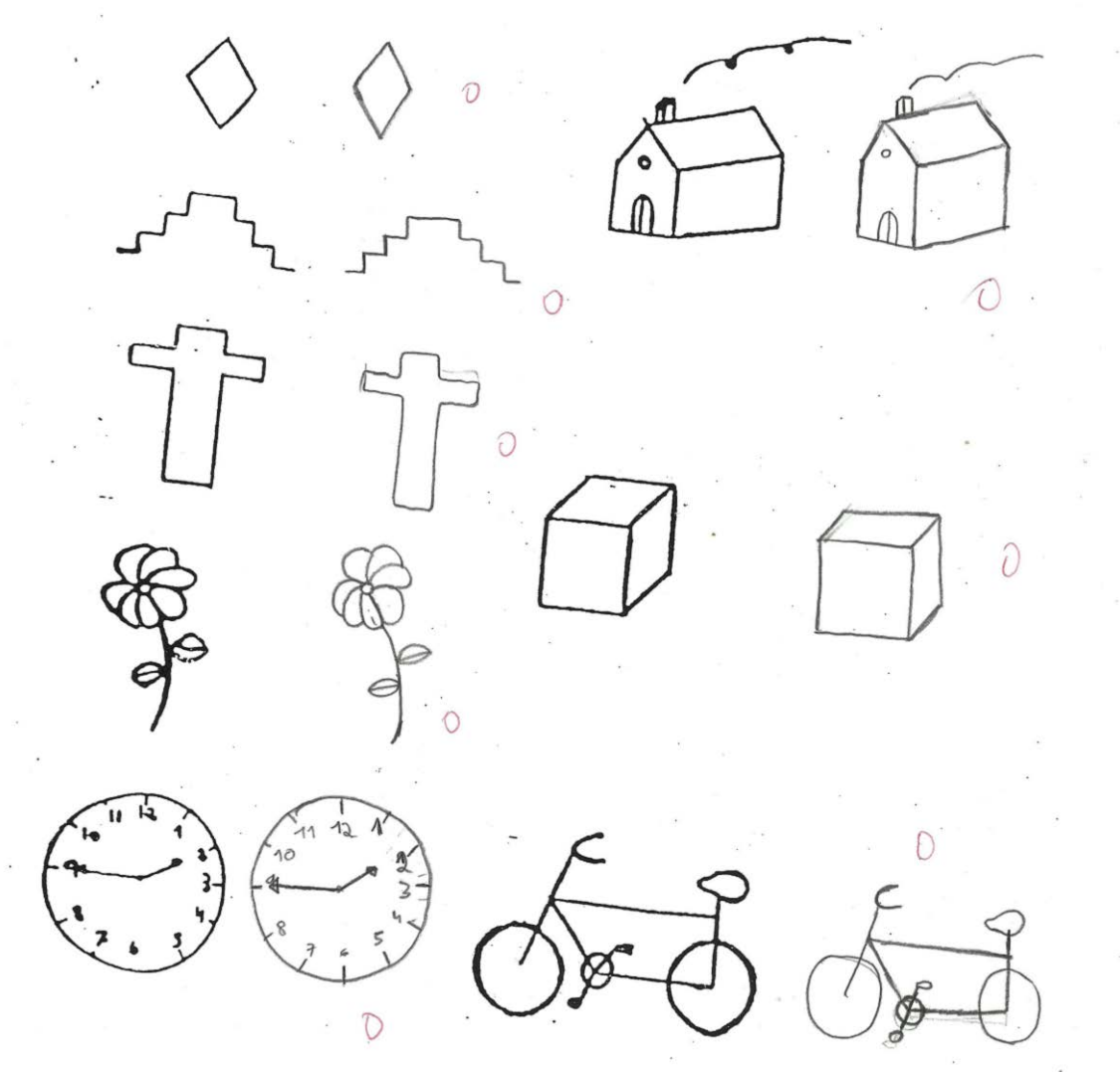
Ejemplo 1: Niño de 6 años grupo control: 8 puntos totales. CG: 108 p(25)



Ejemplo 2: Niño de 6 años grupo casos: 15 puntos totales. CG: 75 p(95)



Ejemplo 3: Niño de 10 años grupo control: 0 puntos totales. CG: 109 p(5)



Ejemplo 4: Niño de 10 años grupo casos: 12 puntos totales. CG: <60 p(>95)

